DIE KONTINUIERLICHE INTRAVASALE BLUTGASANALYSE MIT DEM MASSENSPEKTROMETER IN DER ANAESTHESIE UND INTENSIVMEDIZIN

Paul Eberhard Zeiner

1980

Aus der Abteilung für Anaesthesiologie und Wiederbelebung

speziell für Neurochirurgie

(Vorstand: Prof. Dr. R. Enzenbach)

beim Institut für Anaesthesiologie

(Direktor: Prof. Dr. K. Peter)

der Universität München

DIE KONTINUIERLICHE INTRAVASALE BLUTGASANALYSE MIT DEM MASSENSPEKTROMETER IN DER ANAESTHESIE UND INTENSIVMEDIZIN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Eberhard Zeiner

aus

Stuttgart

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. R. Enzenbach
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Peter
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24. Juni 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	PROBLEMSTELLUNG	1
B	METHODIK	3
I	Massenspektrometrie	3
1	Einlasssystem	3
2	Ionisation und Beschleunigung	5
3	Massentrennung	5
4	Signalverarbeitung	7
5	Massenbereich	7
6	Auflösungsvermögen und Querempfindlichkeit	9
II	Kathetersystem	10
III	Membrantheorie	13
IV	Messtechnik	18
1	Eichung	18
2	In-vitro-Messkammer	20
V	Klinische Parameter / Untersuchungsaufbau	22
1	Haemodynamik	22
2	Respiratorische Funktion	22
3	Körpertemperatur	22

		Seite
C	ERGEBNISSE	25
I	Systemdaten	25
1	Messgenauigkeit	25
2	Gas-Blut-Korrekturfaktor	31
3	Antwortzeit	34
4	Stabilität	38
5	Flowabhängigkeit	43
6	Einfluss der Haemoglobinkonzentration	46
7	Interferenz	49
II	Klinische Untersuchungen	51
1	Patienten	51
2	Gefässpunktion und Messort	52
3	Katheterverweildauer	54
4	Komplikationen	58
D	BEISPIELE	60
I		60
II		62
III		64
IV		66

Seite

E DISKUSSION 68

I Kontinuierliche intravasale Blutgasanalyse 68

II Kontinuierliche Messmethoden 70

1 Polarografisches Prinzip / Sauerstoffpartialdruck 71

a CLARK-Elektrode
b Pulselektrode
c Transcutane PO_2-Elektrode / HUCH, EBERHARD

2 SEVERINGHAUS-Elektrode / Kohlendioxidpartialdruck 77

3 Gaschromatografie 82

4 Mikrokalorimetrie und Mikrokoulometrie 83

III Massenspektrometrische Blutgasanalyse 89

IV Indikation 93

F ZUSAMMENFASSUNG 94

G LITERATURVERZEICHNIS 97

H LEBENSLAUF 110

A PROBLEMSTELLUNG

Unter den in der Anaesthesie und Intensivmedizin gebräuchlichen Überwachungsmethoden hat die Analyse der Blutgase für die Diagnose, Therapie und die aus dem aktuellen Krankheitszustand abzuleitende Prognose eine besonders hohe Aussagekraft (9, 23, 38, 111, 139, 155, 156). In der klinischen Routine werden üblicherweise die Partialdrucke von Sauerstoff (Pa_{O_2}) und Kohlendioxid (Pa_{CO_2}) diskontinuierlich in Einzelproben in vitro gemessen. Die Verfälschungen der Messwerte durch Veränderungen in den Proben in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur sind bekannt und können nur teilweise kompensiert werden (28, 110). Grössere praktische Bedeutung hat vielmehr die Tatsache, dass die sich rasch entwickelnde respiratorische Insuffizienz und deren Verlauf durch die intermittierende Analyse nur verzögert erfasst und schwer interpretiert werden können. Bei der Überwachung des Risikopatienten in der Anaesthesie und Intensivmedizin ist von entscheidender Wichtigkeit, die sich anbahnenden Veränderungen des pulmonalen Gasaustausches möglichst früh- und nur dadurch rechtzeitig zu erkennen. Diese Forderung wird nur durch die kontinuierliche Messtechnik am Patienten selbst erfüllt (17, 140).

Neben anderen Verfahren bietet sich die fortlaufende, kombinierte Atem- und Blutgasanalyse mit dem medizinischen Massenspektrometer an, mit der Möglichkeit den Trend der Veränderungen respiratorischer Parameter = on line = zu beobachten und die therapeutischen Massnahmen im Verlauf qualitativ und quantitativ zu steuern (5, 116, 118).

In den wenigen Veröffentlichungen über die massenspektrometrische Blutgasanalyse wird neben den physikalisch-technischen Voraussetzungen dieser Methode über klinische Erfahrungen mit verschiedenen Katheter-

typen berichtet. Diese haben sich aber dabei gerade für die Langzeitüberwachung als nicht geeignet erwiesen (19, 95, 152).

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es, die Messcharakteristik eines neu entwickelten Teflonkathetersystems (BRANTIGAN) in Verbindung mit dem medizinischen Massenspektrometer MGA 1100 besonders im Hinblick auf Messgenauigkeit und Langzeitkonstanz zu ermitteln. Darüberhinaus sollte ein geeignetes, klinisch brauchbares Verfahren zur Routineanwendung am Patienten ausgearbeitet werden. Eine kritische Beurteilung sollte im Vergleich mit anderen Messmethoden versucht werden.

B METHODIK

Die vorliegende Untersuchung wurde mit dem medizinischen Massenspektrometer PERKIN-ELMER MGA 1100[+] durchgeführt.

I Massenspektrometrie

Das Prinzip der Massenspektrometrie besteht darin, dass die zu messenden festen, flüssigen oder gasförmigen Substanzen zunächst ionisiert, sodann beschleunigt und auf unterschiedliche Flugbahnen gebracht und schliesslich entsprechend ihrem Masse-Ladungs-Verhältnis (m/e) qualitativ und quantitativ analysiert werden (6, 32, 46, 57, 60, 105, 133, 144; siehe Abbildung 1).

1 Einlasssystem

Beim medizinischen Massenspektrometer wird das zu analysierende Gasgemisch vom Messort (Patient) über eine Kapillare mit einer Flowrate von 1 ml/s in das Einlasssystem abgesaugt. Die Abmessungen und Druckverhältnisse im Einlasssystem sind so dimensioniert, dass das Gas überall viskös, d.h. nur unter dem Einfluss der inneren Gasreibung in die Vorvakuumkammer strömt. Dadurch wird verhindert, dass die Bestimmung der Partialdrucke durch Entmischung der Gasprobe verfälscht wird (19, 47, 70, 74, 104).

Durch eine Golddüse, das sogenannte molekulare Leck, strömt der nur kleine zur Analyse benötigte Bruchteil des ursprüngli-

[+]) Medical Gas Analyzer MGA 1100
PERKIN-ELMER
Pomona, California, U.S.A.

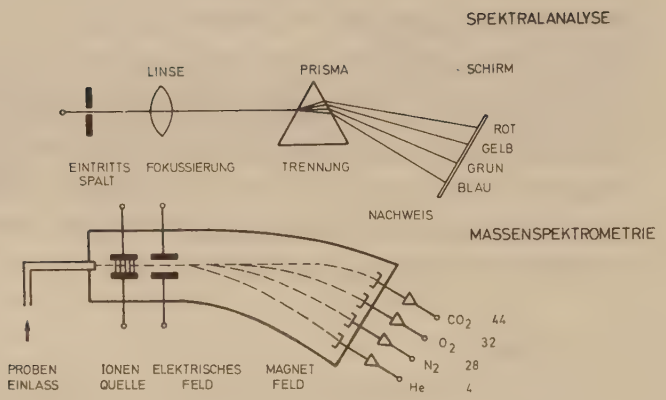


Abbildung 1: Messprinzip der Massenspektrometrie im Vergleich zur Spektralanalyse

Die Auftrennung von Gasen erfolgt entsprechend ihrem Masse-Ladungs-Verhältnis in einem Magnetfeld

chen Gasvolumens in die Hochvakuumkammer molekular, d.h., die Moleküle vollführen ohne gegeneinander zu stossen eine freie Molekularbewegung von Wand zu Wand. Der Druck in der Hochvakuumkammer wird von einer Ionengetterpumpe[+] mit einer Leistung von 20 l/s bei 5×10^{-7} mm Hg konstant gehalten (122, 127, 135).

2 Ionisation und Beschleunigung

Das durch das molekulare Leck einströmende Gasgemisch wird durch Elektronenbeschuss aus einer Ionenquelle mit einer Potentialdifferenz von 70 V ionisiert (Elektronenstossionisation) (49). Die so entstandenen, meist einfach positiv geladenen Gasionen werden nach Passieren verschiedener Lochblenden durch elektrische Hochspannungsfelder fokussiert und beschleunigt. Sie erreichen die Geschwindigkeit v:

$$(1) \qquad v = \sqrt{\frac{2\,e\,U}{m}}$$

e: Ionenladung
m: Ionenmasse
v: Ionengeschwindigkeit
U: Beschleunigungsspannung

Die Geschwindigkeit hängt vom Verhältnis der Masse zur Ladung (m/e) ab, und alle Ionen mit der gleichen Verhältniszahl erreichen im wesentlichen die gleiche Geschwindigkeit.

3 Massentrennung

Die Zerlegung des Ionenstrahls in seine einzelnen Komponenten kann nach verschiedenen Prinzipien erfolgen (32):

+) In Ionengetterpumpen werden restliche Gasionen im Vakuum von Titan-Atomen eingefangen und an Metall- oder Metalloxid-Oberflächen (Getter) chemisch oder durch Adsorption gebunden.

3 a Bei den Flugzeitmassenspektrometern geschieht die Trennung unter Ausnutzung der unterschiedlichen Ankunftszeiten der Ionen am Ende einer feldfreien und evakuierten Driftröhre (34, 147).

b Bei den Quadrupolmassenspektrometern bewirkt die massenabhängige Resonanzfrequenz der bewegten Ionen in variablen hochfrequenten elektrischen Wechselfeldern (mehrere MHz) eine Massenfilterung (21, 114).

c Bei den Magnetfeldmassenspektrometern, denen das hier untersuchte System zugehört, wird die Ionentrennung durch die massenabhängige Ablenkung der Ionen in einem magnetischen Feld verursacht (45).

Der Ablenkradius r ergibt sich aus der Gleichung:

$$(2) \qquad r = \frac{m \times v}{e \times H}$$

r: Ablenkradius
H: Magnetfeldstärke

Substituiert man v nach Gleichung (1), so erhält man für jede Masse m einen bestimmten Bahnradius r:

$$(3) \qquad r = \sqrt{\frac{2\,m\,U}{e \times H^2}} \qquad \text{und}$$

$$(4) \qquad \frac{m}{e} = \frac{H^2 \times r^2}{2U}$$

Aus Gleichung (4) geht hervor, dass Ionen nicht nach ihrer Masse, sondern nach dem Verhältnis Masse zu Ladung getrennt werden, d.h., dass z.B. ein einfach geladenes Ion der Masse 46 und ein doppelt geladenes Ion der Masse 92 den gleichen Bahnradius beschreiben. Daher wird stets m/e angegeben.

Nach der Auftrennung werden die Gasionen an bestimmten Punkten fokussiert und geben beim Auftreffen an die dort angebrachten Kollektorplatten ihre Ladung ab. Diese wird in hochempfindlichen Elektrometerverstärkern proportional in Spannung umgesetzt.

4 Signalverarbeitung

Die elektronische Signalverarbeitung ist so ausgelegt, dass die Summe aller gemessenen Gaskonzentrationen in Bezug zum barometrischen Druck jeweils 100% ergibt. Bei der Summenbildung können dabei nicht beobachtete Gase, wie z.B. das in der Raumluft stets vorhandene Argon, und der bei der Inspiration und Exspiration unterschiedliche Wasserdampfgehalt durch Referenzsignale elektronisch kompensiert werden.

Die Messwerte werden digital oder analog in Volumenprozent oder Partialdruckeinheiten ausgegeben.

5 Massenbereich

Der Messbereich des geprüften Massenspektrometers umfasst die Masse-Ladungs-Verhältnisse (m/e) von 2 - 136 (Abbildung 2). Darüber hinaus werden aber auch schwere Moleküle erfasst, wie z.B. die Inhalationsnarkotika Halothan[+] (Molekulargewicht 197,4 g/mol) und Enfluran[++] (Molekulargewicht 184,5 g/mol). Die Gase mit hohem Molekulargewicht zerfallen bei der Ionisierung in definier-

[+]) Halothan - 2-Brom-2-chlor-1, 1, 1-trifluoräthan
Halothan = Hoechst = [R], FARBWERKE HOECHST AG, Frankfurt/M

[++]) Enfluran - 2-Chlor-1,1,2-trifluoräthyl-difluormethyläther
Ethrane [R], DEUTSCHE ABBOTT GmbH, Ingelheim

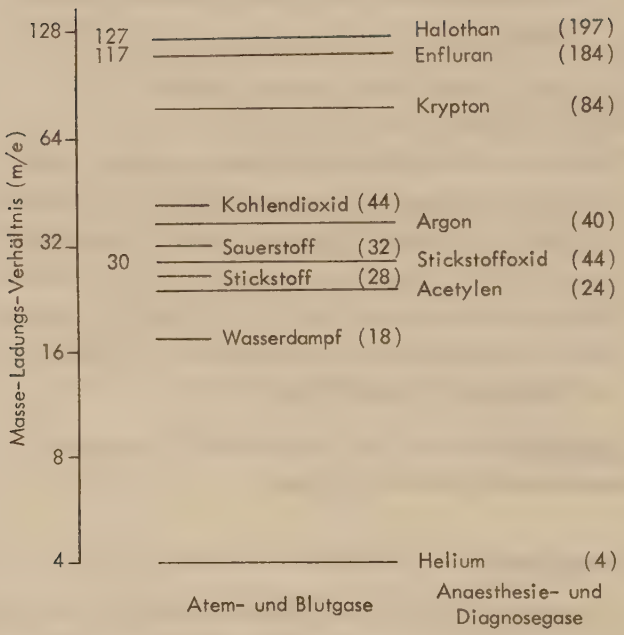


Abbildung 2: Nutzbarer Massenbereich des Massenspektrometers MGA 1100.

Eingezeichnet sind die Punkte, an denen die Gase massenspektrometrisch gemessen werden. Die Grössen der Molmassen stehen in Klammern (g/mol).

bare Fragmente, die im niedrigen Massenbereich zur Darstellung kommen (Halothan-Fragment bei m/e = 127, Enfluran-Fragment m/e = 117) (100, 106).

6 Auflösungsvermögen und Querempfindlichkeit

Das Auflösungsvermögen wird als der Quotient A

$$(5) \qquad A = \frac{m}{\Delta m}$$

m: Masse
Δm: Massendifferenz

definiert und liegt beim medizinischen Magnetfeldmassenspektrometer bei 50. Diese Trennschärfe reicht jedoch nicht aus, um Gase mit dem in erster Näherung gleichen Masse-Ladungs-Verhältnis (z.B. N_2O und CO_2 haben beide m/e = 44) über die äusserst geringen Molekulargewichtsdifferenzen zu trennen. Die dadurch bedingte Querempfindlichkeit des Systems wird durch die Bestimmung definierbarer Fragmente kompensiert. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von N_2O und CO_2 wird auf die Messung der Bruchstücke CO^+ (m/e = 28) und NO^+ (m/e = 30) ausgewichen. Bei m/e = 28 wird aber gleichzeitig auch Stickstoff (N_2^+) mit m/e = 28 gemessen, der aber dann über sein Bruchstück N^+ (m/e = 14) erfasst werden kann. Die Querempfindlichkeit zu CO^+ kann über das definierbare Signalverhältnis N_2^+/N^+ korrigiert werden, da die Rate der Fragmentionenbildung bei der Ionisation konstant bleibt.

Auf diese Weise lassen sich die Atemgase (Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff), die Anaesthesiegase (Lachgas, Halothan, Enfluran), die Blutgase (Sauerstoff, Kohlendioxid) und verschiedene Gase zur Lungenfunktionsdiagnostik (z.B. Helium) qualitativ und quantitativ mit einem Gerät simultan darstellen.

II Katheter system

Es ist offensichtlich, dass mit der massenspektrometrischen Methode Substanzgemische nur in der Gasphase analysiert werden können.

Die Messung der Partialdrucke von Gasen in flüssigen Medien - die intravasale Blutgasanalyse - wird erst mit einer Reihe verschiedener, speziell konstruierter Stahlkatheter möglich (25, 75, 93, 95, 131, 152, 153).

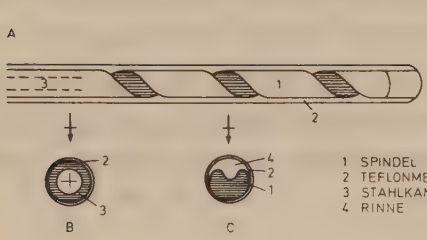
Bei dieser Untersuchung wurde das von BRANTIGAN neuentwickelte Teflonkathetersystem, Spectra-Cath[+], getestet (Abb. 3)(26, 29, 30).

Die spindelförmig ausgezogene Spitze des Katheters ist mit einer Teflonmembran[++] von 0,05 mm Dicke beschichtet, die das Katheterlumen als Diffusionskammer gegen die umgebende Flüssigkeit abdichtet und als Diffusionsmembran dient. Durch die Spindelform erhält die Katheterspitze bei dem sehr geringen Aussendurchmesser eine hohe mechanische Festigkeit. Ebenso wird die Diffusionsoberfläche um den Faktor 20 vergrössert. Dieser Messkatheter mit einem konstanten Aussendurchmesser von 0,8 mm und einer Länge von 120 mm (Spectra-Cath 4 S 20) bzw 220 mm (Spectra-Cath 8 S 2017) wird über eine Teflonpunktionskanüle (18 gauge) in ein arterielles Gefäss eingeführt.

Der Druckgradient zwischen dem den Katheter umgebenden Blut und dem im Inneren des Katheters aufgebauten Vakuums führt zur Diffusion der im Blut gelösten Gase O_2 und CO_2 durch die selektiv-permeable Teflonmembran in das Lumen hinein. Von hier wird das Gasgemisch mit einer Flowrate von 2×10^{-6} ml/s in das Hochvakuum-

[+]) Spectra-Cath Cat.No 4 S 20 und 8 S 20 17, SORENSON RESEARCH COMPANY, Salt Lake City, Utah, U.S.A.

[++]) Teflon[R] = Polytetrofluoroethylene, E.I.DU PONT de Nemours Co.,F



TECHNISCHE DATEN

AUSSENDURCHMESSER	(mm)	0,9
ZEITKONSTANTE (63%)	(s)	40 (O_2) 55 (CO_2)
LAGTIME	(s)	20
PROBENMENGE	(ml/s)	2×10^{-6}
TEMPERATURABHANGK	(%/°C)	2 0 (O_2) 1 5 (CO_2)
GENAUIGKEIT (<24 h)	(%)	1 6 (O_2) 1 7 (CO_2)
(>24 h)	(%)	4 0 (O_2) 4 5 (CO_2)

Abbildung 3: Längs- und Querschnitt durch den Teflonmembran-Katheter (Spectra-Cath, Sorenson), technische Daten des Gesamtsystems Teflonkatheter-Massenspektrometer

system des Massenspektrometers kontinuierlich abgesaugt und wie beschrieben analysiert.

Die bei dieser geringen Probenmenge erforderliche absolute Dichtigkeit des gesamten Verbindungssystems zwischen Katheterspitze und Hochvakuumkammer wird durch Metallschraubverschlüsse und gasdichte Stahlkanülen erreicht.

Als Referenzsystem wird der SRI-Katheter[+] gegenübergestellt. Seine mit kleinen schlitzförmigen Poren versehene Spitze ist mit einer Silikonkautschukmembran überzogen, die nach der TDMAC[++]-Methode langzeitheparinisiert ist (10, 25, 30, 46, 71, 95).

[+]) SRI Silastic Catheter, SCIENTIFIC RESEARCH INSTRUMENTS CORP., Baltimore, MD, U.S.A.

[++]) TDMAC = Tridodecylmethylammoniumchlorid.
Das kationische Ammonium-Radikal des im Silikonkautschuk fixierten TDMAC-Moleküls bindet das anionische Radikal des Heparins, wodurch die Thrombenbildung an der Membranoberfläche verhindert wird.

III Membrantheorie

Ein entscheidender Faktor bei der Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks im Blut ist die Gasdiffusion durch gaspermeable Membranen. Diese vollzieht sich in drei Etappen:

1 Einwanderung der Moleküle in die Membran
2 Diffusion durch die Membran
3 Evaporation in das Hochvakuum

Die Verhältnisse während der ersten und dritten Etappe werden durch folgende Gleichung (HENRY) beschrieben:

$$(6) \qquad C = \alpha \times P$$

d.h. in Flüssigkeiten (z.B. Blut, Wasser) ist die Konzentration C eines physikalisch gelösten Gases seinem Partialdruck P proportional.

Der Proportionalitätsfaktor α ist die physikalische Löslichkeit oder der Löslichkeitskoeffizient (ml Gas/ml Flüssigkeit x mm Hg Druck). Dieser wird hierbei oft als BUNSEN`scher Absorptionskoeffizient verwendet, wobei das Gasvolumen auf STPD[+]-Bedingungen bei einem Partialdruck von 760 mm Hg umgerechnet wird. α ist von der Natur des Gases, von der lösenden Flüssigkeit und der Temperatur abhängig.

Die Gasdiffusion durch die Teflonmembran des Katheters, die die Flüssigkeit vom Hochvakuum trennt, ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

[+]) STPD = Standard-Temperature-Pressure-Dry

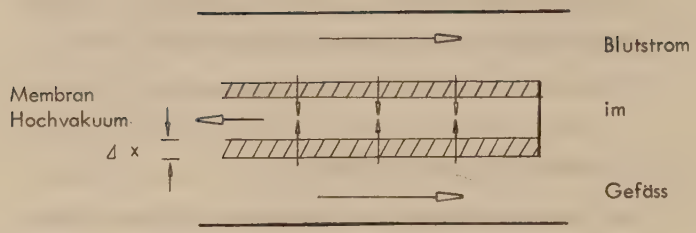


Abbildung 4: Prinzip der Gasdiffusion. Schematische Darstellung der Katheterspitze im Gefässstrom.
Die Gasmoleküle wandern entlang dem bestehenden Druckgefälle aus der Flüssigkeit (Blut) durch die Membran in das Hochvakuum des Massenspektrometers.

Für die Diffusion durch die Membran gilt nach dem FICK`schen Gesetz (18, 65, 94, 109, 134, 148): Im Fliessgleichgewicht ist die Anzahl der Gasmoleküle, die pro Zeiteinheit durch jeden Querschnitt des Systems strömen ($\Delta N/\Delta t$), proportional dem Partialdruckgefälle (ΔP) über dem System und umgekehrt proportional dem Widerstand (R) des Systems:

$$(7) \qquad \frac{\Delta N}{\Delta t} = - D \times \frac{\Delta C}{R}$$

oder

$$(7a) \qquad \frac{\Delta N}{\Delta t} = - D \times \frac{\alpha \times \Delta P}{R}$$

mit

D	=	Diffusionskoeffizient
ΔC	=	Konzentrationsgefälle
α	=	BUNSEN`scher Löslichkeitskoeffizient
ΔP	=	Partialdruckdifferenz

(Das negative Vorzeichen berücksichtigt die Abnahme des Konzentrationsgefälles ΔC mit zunehmendem Gasstrom $\Delta N/\Delta t$).

ΔP ist die Differenz aus P_1, dem Partialdruck des Gases in der Flüssigkeit und P_2, dem Partialdruck desselben Gases im Hochvakuumsystem.

Da $P_2 << P_1$, kann ΔP näherungsweise gleich P_1 gesetzt werden. Daraus wird dann:

$$(8) \qquad \frac{\Delta N}{\Delta t} = - D \times \frac{\alpha \times P_1}{R}$$

R besteht aus dem Membranwiderstand und dem Widerstand der Zuleitung. Der Membranwiderstand (R_m) ist ein Diffusionswiderstand, der gegeben ist durch die Fläche der Membran (F) und ihre Dicke (d) sowie durch den Diffusionskoeffizienten des Gases in der Membran (K_1). Die Verknüpfung dieser Grössen beschreibt

$$(9) \qquad R_m = \frac{d}{K_1 \times F}$$

Der Widerstand der Zuleitung ist ein Strömungswiderstand, der gegenüber R_m klein ist.

Die Membran soll demnach neben einem grossen Diffusionskoeffizienten für die zu messenden Gase eine hohe mechanische Festigkeit aufweisen, damit bei der bestehenden Druckdifferenz das Verhältnis (d/F) möglichst klein gewählt werden kann.

Der Diffusionswiderstand der Membran wird grösser bei Benetzung mit einer Flüssigkeit, ausserdem ist er temperaturabhängig. Ist die Diffusionsgeschwindigkeit in der Membran grösser als in der Flüssigkeit, so sinkt P_1 in der der Membran aufliegenden Grenzschicht. Diese Tatsache ist für die Flowabhängigkeit des Messsystems von besonderer Bedeutung.

Dem Gasstrom ($\Delta N/\Delta t$) ist der in der Ionenquelle entstehende Ionenstrom (I_1) proportional, und diesem ist die Spannung (U_1) am Ausgang des Massenspektrometerverstärkers proportional.

Damit ist unter idealen Bedingungen:

$$(10) \qquad U_1 \sim I_1 \sim \frac{\Delta N}{\Delta t} \sim P_1$$

oder

$$(11) \qquad U_1 \sim P_1$$

d.h. die Grösse des Massenspektrometersignals ist proportional dem Partialdruck des Gases in der Flüssigkeitsprobe.

Bei der Betrachtung der Sauerstoffdiffusion in Haemoglobin- und Myoglobinlösungen muss bei der Berechnung von D_{O_2} die Konzentration von Hb bzw. Mb und die Sauerstoffsättigung berücksichtigt werden (18, 149).

IV Messtechnik

1 Eichung

Das Massenspektrometer MGA 1100 wird als Hochvakuum-System zwischen den Messperioden im Stand-by betrieben. Die elektronische Nullabgleichung bleibt dadurch über mehrere Wochen konstant, und die bei der Aufwärmung auftretenden Artefakte werden beim klinischen Einsatz vermieden.

Der Messkatheter SPECTRA CATH wird vom Hersteller gammasterilisiert in einem durchsichtigen Plastikröhrchen verpackt geliefert, das einerseits die empfindliche Katheterspitze vor mechanischer Beschädigung schützt und andererseits als Eichkammer dient. Das distale Ende des Röhrchens ist mit einem Bakterienfilter verschlossen, durch den die auf 37 °C vorgewärmten, trockenen Eichgase mit einem Flow von 60 ml/s einströmen. Die Sterilität des Kathetersystems bleibt während der Eichung erhalten (Abbildung 5).

Für jeden Katheter ist eine Zweipunkt-Eichung mit nachgereinigtem Stickstoff[+] als Nullgas und einem speziellen Eichgas[++] erforderlich.

Der gesamte Eichvorgang vom Evakuieren des Kathetersystems bis zur konstanten Messwertanzeige für das Eichgas dauert durchschnittlich 20 Minuten .

+) Stickstoff: 5,5 (N_2), LINDE AG, München

++) Prüfgas: O_2 12 %, CO_2 5 %, Rest N_2, LINDE AG, München

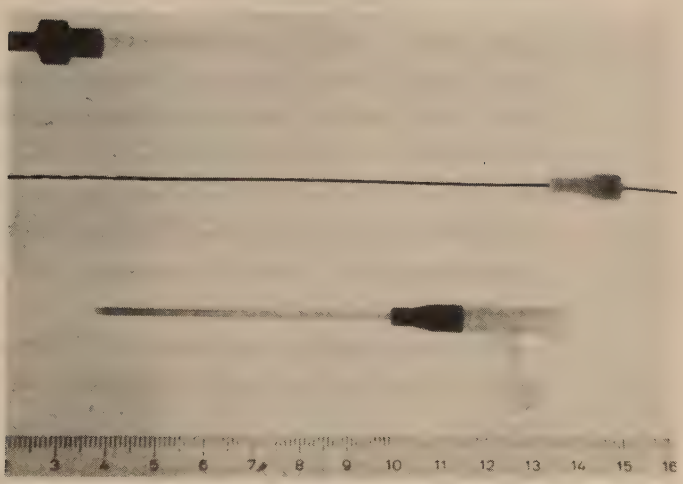


Abbildung 5: Katheter-System Spectra-Cath 4 S 20:
Die durchsichtige Eichkammer (oben) ist am distalen Ende mit einem Bakterienfilter verschlossen. Die spindelförmige Spitze des Katheters (Mitte) ist von einer Teflonmembran überzogen. Die Tefloneinführungskanüle mit Y-Ansatz (unten).

2 In - vitro - Messkammer

Für die Messreihe in-vitro wurde eine Messkammer entwickelt, deren Aufbau in Abbildung 6 schematisch dargestellt ist.

Die Messflasche im konstant temperierten Wasserbad ist mit 100 ml Flüssigkeit (heparinisiertes Blut, Plasma oder Wasser) gefüllt, die mit dem gleichmässig durchströmenden Eichgas über die Dauer von einer Stunde äquilibriert wird. Über die Röhren (1) und (2) wird mit Hilfe einer Infusionspumpe+ ein Flüssigkeitskreislauf aufgebaut, dessen Flow durch die Pumpeneinstellung von 0,5 - 10 ml/min, entsprechend einer linearen Geschwindigkeit von 2,0 - 40,0 cm/s variiert werden kann. Die Genauigkeit wird vom Hersteller mit ± 0,5 % angegeben. Kontrollmessungen ergaben eine mittlere Abweichung von ± 1 %.

Der Testkatheter wird bei (A) in den Flüssigkeitsstrom eingebracht und über die Verbindungskapillare an das Hochvakuum des Massenspektrometers angeschlossen.

+) Infusomat, BRAUN, Melsungen

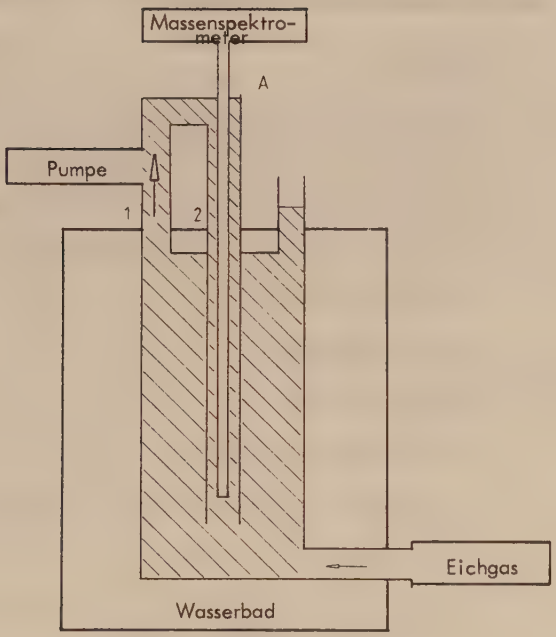


Abbildung 6: In - vitro - Messkammer.
Über die Röhren (1) und (2) wird mit Hilfe der Pumpe ein Flüssigkeitskreislauf in der Messflasche aufgebaut, in den der Testkatheter bei (A) eingebracht wird.

V Klinische Parameter / Untersuchungsaufbau

Bei den klinischen Untersuchungen wurden am intubierten und beatmeten Patienten folgende Grössen gemessen bzw. errechnet:

1 Haemodynamik

- Herzfrequenz (HF), ermittelt aus der Standardableitung 2 des kontinuierlich über einen Monitor abgenommenen EKG,
- Druck in der A. radialis oder femoralis (P_{syst}, P_{diast}, MAP) mittels eines elektronischen Druckwandlers[+].
- Zentralvenöser Druck (ZVD).

2 Respiratorische Funktion

- Atemfrequenz (AF)
- Atemminutenvolumen (AMV)
- Inspiratorische und exspiratorische O_2- und CO_2-Fraktionen (FI_{O_2}, FI_{CO_2}, FE_{O_2}, FE_{CO_2}) mit dem Massenspektrometer
- Kontinuierliche arterielle O_2- und CO_2-Partialdrucke mit dem Massenspektrometer (Pa_{O_2}, Pa_{CO_2})
- Diskontinuierliche Blutgasanalysen (Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}, zentralvenös PvO_2 und $PvCO_2$, pH, base-excess mittels Blutgasanalysator[++].

3 Körpertemperatur

- Rektale und ösophageale Temperatur kontinuierlich mit elektronischen Temperatursonden[+++].

[+]) STATHAM-Druckwandler P 23 Db, GOULD Inc. Cleveland, Ohio, U.S.A.

[++]) Blutgassystem Modell 175, CORNING, Halstead, GB

[+++]) Temperatursonde TS 2, SIEMENS AG, Erlangen, BRD

Den Aufbau der Untersuchung am Patienten zeigt die Abbildung 7.

Zur kontinuierlichen Atemgasanalyse wird die Gasprobe über ein spezielles T-Stück am Tubusansatz mit einer Flowrate von 60 ml/min abgesaugt. Verunreinigungen und Kondenswasser werden durch ein Zwischenfilter zurückgehalten.

Die bei der intravasalen Blutgasanalyse verwendete teflonbeschichtete Verbindungskapillare aus Stahl ist zur elektrischen Abschirmung patienten- und geräteseits mit einer kombinierten Keramik-Gummi-Isolation abgesichert.

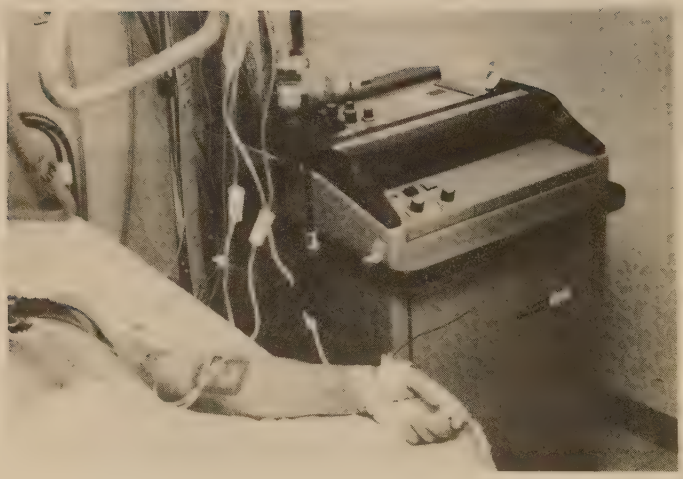


Abbildung 7: Gleichzeitige Atem- und Blutgasanalyse mit dem Massenspektrometer auf der Intensivstation

C ERGEBNISSE

I Systemdaten

In einer gesonderten Messreihe wurden in vitro die Systemdaten für die Analyseeinheit - Massenspektrometer, Verbindungskanüle, Teflonkatheter - unter verschiedenen Bedingungen ermittelt und mit konventionellen Analysemethoden verglichen.

1 Messgenauigkeit

Die methodische Genauigkeit des Gesamtsystems wurde in dem physiologisch bedeutsamen Messbereich von 0 - 70 mmHg für P_{CO_2} und von 0 - 700 mmHg für P_{O_2} im fliessenden, mit kalibrierten Gasgemischen tonometrierten Blut (Hb = 14,3 g/100 ml, Tonometrierdauer 1/2 Stunde) geprüft.

Für die statistische Analyse der Messwertpaare wird eine lineare Beziehung der beiden Variablen (Istwert und Sollwert) angenommen (lineare Regression), wobei der massenspektrometrisch gemessene Istwert als unabhängige Variable gewählt wird. Die Beziehung zwischen den einzeln errechneten Sollwerten und den Istwerten lässt sich in der Regressionsgleichung nach CROW (44, 117) wie folgt ausdrücken:

(12) $$P_{O_2}\ \text{Sollwert} = a + b \times P_{O_2}\ \text{Istwert}$$

mit

a = Achsenabschnitt auf der Ordinate
b = Steigung der Regressionsgeraden

Für die mit dem Massenspektrometer in der Messkammer bei T = 37 °C und Flow = 30 cm/s aus 55 Einzelmessungen gewonnenen P_{O_2}-Werte wird so die Regressionsgerade

$$y = 0,73 + 0,92\,x$$

mit der Standardabweichung für a $\sigma_a = 1,66$

b $\sigma_b = 0,87$

und mit dem Korrelationskoeffizienten

$$r = 0,998$$

errechnet;

entsprechend für die P_{CO_2}-Werte:

$$y = 1,83 + 0,89\,x$$

$$\sigma_a = 1,58$$

$$\sigma_b = 0,02$$

$$r = 0,987$$

Im untersuchten Messbereich besteht demnach eine äusserst lineare Beziehung mit einer nur geringen Abweichung von der realen 45 °-Geraden, wie Abbildung 8 zeigt.

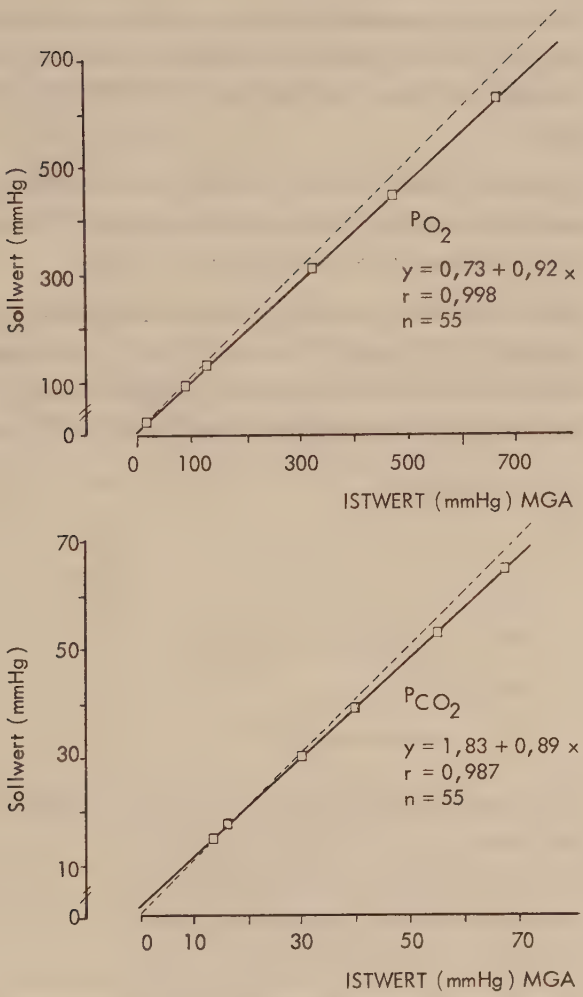


Abbildung 8: Beziehung zwischen den massenspektrometrisch gemessenen Istwerten für P_{O_2} und P_{CO_2} und den entsprechenden errechneten Sollwerten (Eichgas), ---- Gerade y = x.

Als Referenz zur massenspektrometrischen Analyse wurde gleichzeitig unter denselben Bedingungen der Sauerstoffpartialdruck mit der CLARK-Elektrode[+] und PCO_2 mit der Elektrode nach SEVERINGHAUS[++] gemessen.

Im Vergleich stimmen die Ergebnisse dieser unterschiedlichen Analysemethoden im mittleren Messbereich nahezu überein, differieren jedoch bei niedrigen und bei hohen Werten.

Die Darstellung des mit der CLARK-Elektrode gemessenen P_{O_2}-Wertes als absolute Differenz (Differenzwert in mmHg) vom massenspektrometrisch bestimmten Bezugswert macht die Abweichung in Abbildung 9 deutlich; entsprechend die PCO_2-Werte in Abbildung 10.

[+]) P_{O_2}-Sensor 36, HOFFMANN-LA-ROCHE, KONTRON, Eching, BRD

[++]) P_{CO_2}-Katheterelektrode, GENERAL ELECTRIC, Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.

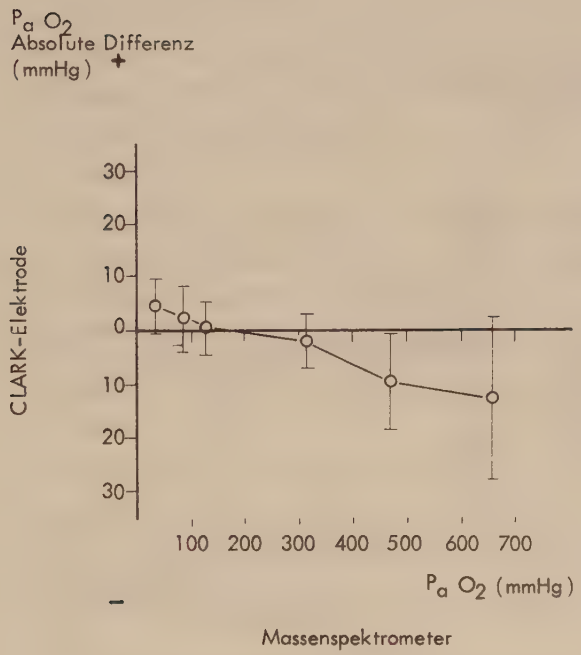


Abbildung 9: Der mit der CLARK-Elektrode gemessene P_{O_2}-Wert als Mittelwert mit Standardabweichung der absoluten Differenz (mmHg) im Vergleich mit dem massenspektrometrisch bestimmten Bezugswert. (n = 55, T = 37 °C, Flow = 30 cm/s, Hb = 14,5 g/100 ml).

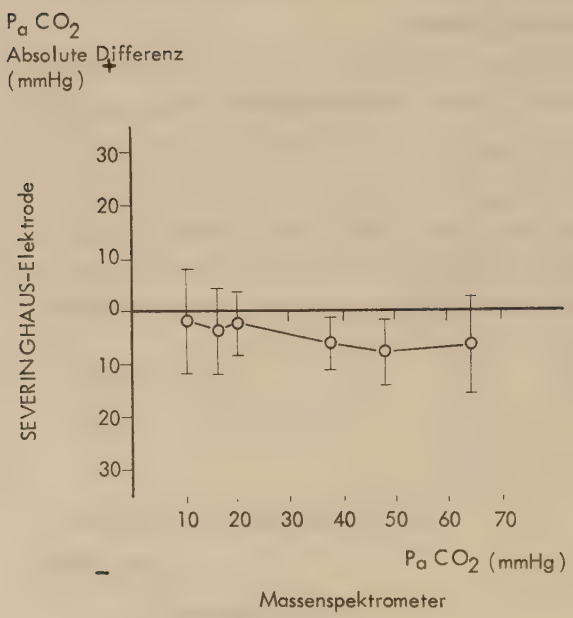


Abbildung 10: Der mit der SEVERINGHAUS-Elektrode gemessene P_{CO_2}-Wert als Mittelwert mit Standardabweichung der absoluten Differenz (mmHg) im Vergleich mit dem massenspektrometrisch bestimmten Bezugswert.
(n = 55, T = 37 °C, Flow = 30 cm/s, Hb = 14,5 g/100 ml).

2 Gas - Blut - Korrekturfaktor

Nach der Membrantheorie (B, III) sind an der Teflonmembran des Messkatheters Unterschiede bei der Diffusion von Gasen in der Gasphase und in flüssigem Medium (Blut) zu erwarten, da in Flüssigkeiten die Strömungsinhomogenität um den Messkatheter zu Gaspartialdruckgradienten zwischen den einzelnen Strömungszonen führt.

Dieser Systemfehler - der sogenannte "Gas-Blut-Faktor" - wurde für den Teflonkatheter aus den Messergebnissen von insgesamt 160 Einzelanalysen der vier Prüfgase[+] errechnet.

Die Basiseichung der Katheter erfolgte dabei als Zwei-Punkt-Kalibrierung mit den wasserdampfgesättigten Eichgasen (BD 720 mmHg / T 37 °C).

Als flüssige Medien wurden destilliertes Wasser und frisches, heparinisiertes Venenblut analysiert, das bei einer Flowrate von 10 ml/min, entsprechend 40 cm/s und T = 37 ± 0,1 °C eine Stunde lang mit den Eichgasen tonometriert war (siehe Tabelle 1).

Die errechneten Ergebnisse machen die Unterschiede der massenspektrometrischen P_{O_2}-Messung in äquilibriertem Blut und in der Gasphase deutlich. Mit den einzelnen Gas-Blut-Faktoren lässt sich eine nichtlineare Beziehung ableiten. Der mittlere Fehler - Gas-Blut-Faktor - für P_{O_2} beträgt im Messbereich von 30 - 300 mmHg 3,97 %. Er muss näherungsweise mit dem

[+]) I 383 U 93 O_2 44 CO_2 6,5 Rest N_2 (Vol %)
II 383 U 44 O_2 20 CO_2 10,0 Rest N_2 (Vol %)
III 383 U 86 O_2 10 CO_2 2,5 Rest N_2 (Vol %)
IV 383 U 39 O_2 4 CO_2 4,5 Rest N_2 (Vol %)
Prüfgase, LINDE AG, München, BRD

Tabelle 1: Messwertunterschiede für P_{O_2} und P_{CO_2} in Gas, Blut und Wasser nach Äquilibrierung in der Messflasche (T = 37 °C, BD = 720 mmHg, Flowrate = 10 ml/min).

	Eichgas (Vol%)	Anzahl n	Gasphase (mmHg) P_{O_2} $\bar{x}$	SD	P_{CO_2} $\bar{x}$	SD	Blut (mmHg) P_{O_2} $\bar{x}$	SD	P_{CO_2} $\bar{x}$	SD	Differenz (mmHg) P_{O_2}	P_{CO_2}	Blut-Gas-Faktor (%) P_{O_2}	P_{CO_2}	Wasser (mmHg) P_{O_2} $\bar{x}$	SD	P_{CO_2} $\bar{x}$	SD
	O_2 44	20	314,6	2,7			300,1	2,8			14,5		4,5		304,2	2,7		
I	CO_2 6,5	20			46,3	1,8			45,5	1,9		0,8		1,7			45,2	1,7
	N_2 Rest																	
	O_2 20	20	150,9	1,7			144,6	1,7			6,3		4,0		145,2	1,6		
II	CO_2 10	20			71,3	1,9			70,0	1,8		1,3		1,8			69,9	1,7
	N_2 Rest																	
	O_2 10	20	73,2	1,4			70,4	1,5			2,8		3,8		70,5	1,5		
III	CO_2 2,5	20			17,8	1,4			18,7	1,5		0,85		4,8			17,9	1,6
	N_2 Rest																	
	O_2 40	20	28,2	1,1			27,2	1,0			1,0		3,6		27,6	1,3		
IV	CO_2 4,5	20			32,0	1,7			31,5	1,7		0,58		1,8			31,3	1,8
	N_2 Rest																	

Faktor (P_{O_2} Massenspektrometer / 0,96) dann kompensiert werden, wenn in verschiedenen Medien geeicht (Gas) und gemessen (Blut) wird.

3 Antwortzeit

Die Antwortzeit wird als Dauer der Signalantwort auf die sprungartige Veränderung eines Parameters verstanden. Sie setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Totzeit - die Zeit von der Veränderung des Parameters bis zum Beginn des Signals - und Einstellzeit - die Zeit vom Beginn des Signals bis zum Erreichen von 63 % (oder 90 % oder 99 %) des definitiven Signals, das dem veränderten Parameter entspricht.

Die Einstellung des Antwortsignals auf den endgültigen Wert (U) verläuft bei einer einfachen Dämpfung nach einer einfachen Exponentialfunktion und wird vereinbarungsgemäss durch die Zeitkonstante τ (Zeit bis Erreichen von 63 % des Endwertes U, $\tau \rightarrow U - \frac{U}{e}$) charakterisiert. Die Umrechnung in 90 %- oder 99 %-Einstellzeit folgt der Formel (20):

$$(13) \qquad y_t = y_\infty \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}}\right) .$$

Darin ist y_∞ der endgültige Wert, d.h. 100 %, t ist die angegebene Prozent-Zeit, y_t der zugehörige %-Wert (z.B. für 90 % oder 99 %).

Die Antwortzeit des Gesamtsystems wird als Summe der Verzögerungszeiten durch folgende Faktoren wesentlich bestimmt: Membran (Dicke, Fläche, Material: siehe B, III), Verbindungskanüle (Innendurchmesser 5×10^{-4} m, Länge 1,8 m), Massenspektrometer (Saugleistung der Pumpe[+] 20 l/min, Zeitkonstante τ des Ionennachweises 55 ms; (74)), Gase (Diffusionskoeffizient, Atomgewicht, absolute Temperatur, Flow).

[+]) Rotary Vacuum Pump 3896, EDWARDS HIGH VACUUM Crawley, GB

Aus den Mittelwerten von 20 Einzelmessungen wurde die Zeitkonstante der Signalantwort bei einem ideal rechteckförmigen Drucksprung der wasserdampfgesättigten Eichgase für Sauerstoff von 0 auf 150 mmHg mit 42 s und für Kohlendioxid von 0 auf 71 mmHg mit 66 s errechnet (siehe Abbildung 11).

Die Antwortzeit beträgt - einschliesslich der Totzeit - im Mittel für O_2 138 ± 5 s und für CO_2 188 ± 7 s.

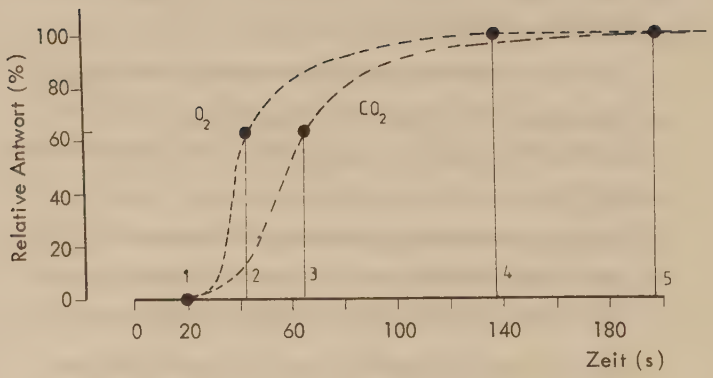
Die Totzeit führt lediglich zu einer Verspätung der Signalantwort. Da sie für beide Gase gleich gross ist - ≈ 20 ± 3 s -, können beide Signale synchron gemessen und simultan registriert werden.

Bei genauer Betrachtung entsprechen die Antwortkurven nicht dem Bild der einfachen Dämpfung, sondern verlaufen sigmoidförmig nach einer Exponentialfunktion mit alternierender Reihe.

Die vom Massenspektrometer selbst zum Ionennachweis beanspruchte Antwortzeit von 100 ms ist gegenüber der des Gesamtsystems bei der klinischen Blutgasanalyse vernachlässigbar.

Der Kurvenverlauf in Abbildung 12 gibt die Signalantwort während stufenförmiger Änderung des P_{O_2} und P_{CO_2} unter den gleichen Bedingungen wieder. Die Antwortzeiten nach den einzelnen Drucksprüngen sind von der Höhe der Gaspartialdrucke unabhängig. Eine Beeinflussung der Messung durch Hysterese lässt sich nicht erkennen.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass mit dem Teflonkatheter Blutgasveränderungen von 140 bzw. 190 s Dauer exakt erfasst werden können. Schnellere Veränderungen, wie die atmungssynchronen Partialdruckschwankungen werden dagegen nicht registriert.



1	Totzeit	20 s
2	Zeitkonstante O_2	42 s
3	Zeitkonstante CO_2	66 s
4	Antwortzeit O_2	138 s
5	Antwortzeit CO_2	188 s

Abbildung 11: Relative Signalantwort (in %) für O_2 und CO_2 auf einen rechteckförmigen Drucksprung der Eichgase als Funktion der Zeit (Mittelwerte aus 20 Einzelmessungen).

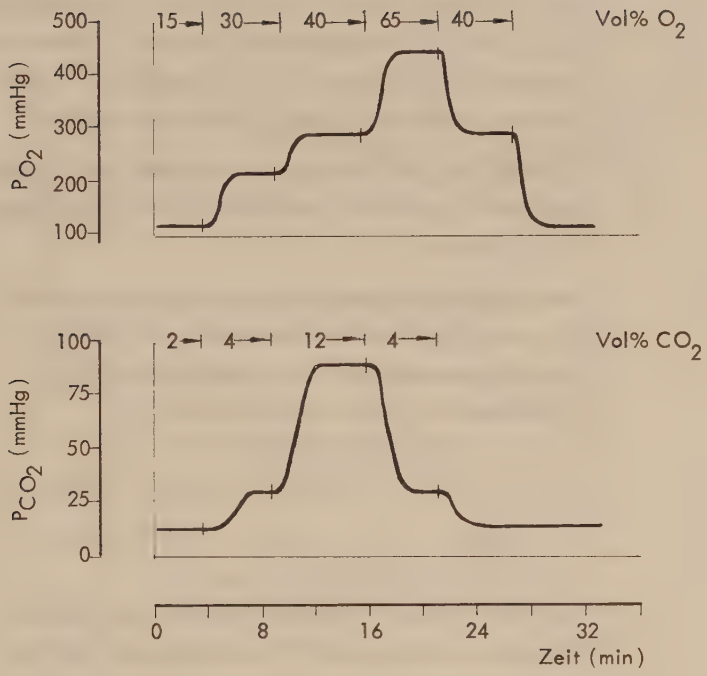


Abbildung 12: Signalantwort in vitro während stufenförmiger Änderung der Konzentrationen des Gasgemisches (N_2, O_2, CO_2) im zeitlichen Verlauf.
(T = 37°C, BD = 720 mmHg).

4 Stabilität

Die Stabilität charakterisiert die Reproduzierbarkeit eines Messwertes bezüglich Nullpunkt und Empfindlichkeit. Die Abweichung der massenspektrometrichen Ergebnisse von den errechneten O_2- und CO_2-Partialdrucken des Prüfgases in tonometriertem Wasser (P_{O_2} 150 mmHg, P_{CO_2} 71 mmHg bei 37 °C, BD 720 mmHg) wurde für 4 Katheter (n = 4) in vitro ermittelt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der stündlich festgestellten Veränderungen ergeben den in Abbildung 13 gezeigten Kurvenverlauf.

Nach zunächst geringgradigen Veränderungen nimmt die Drift im zweiten Drittel des Beobachtungszeitraumes zu und verringert sich wieder gegen Ende des letzten Drittels. Nach 24 Stunden ergibt sich daraus eine mittlere Drift für

P_{O_2} - 5,63 ± 3,21 mmHg ≙ 3,0 %/24 h,

P_{CO_2} - 2,91 ± 4,39 mmHg ≙ 4,1 %/24 h.

Ohne Nacheichung wird die Driftrate während der kontinuierlichen Langzeitmessung über 4 Tage unter gleichen Bedingungen grösser, wächst aber gleichfalls nicht linear (Abbildung 14). Nach 48 Stunden beträgt sie für

P_{O_2} - 7,50 ± 8,87 mmHg ≙ 5,0 %/48 h,

P_{CO_2} - 4,33 ± 10,08 mmHg ≙ 6,1 %/48 h.

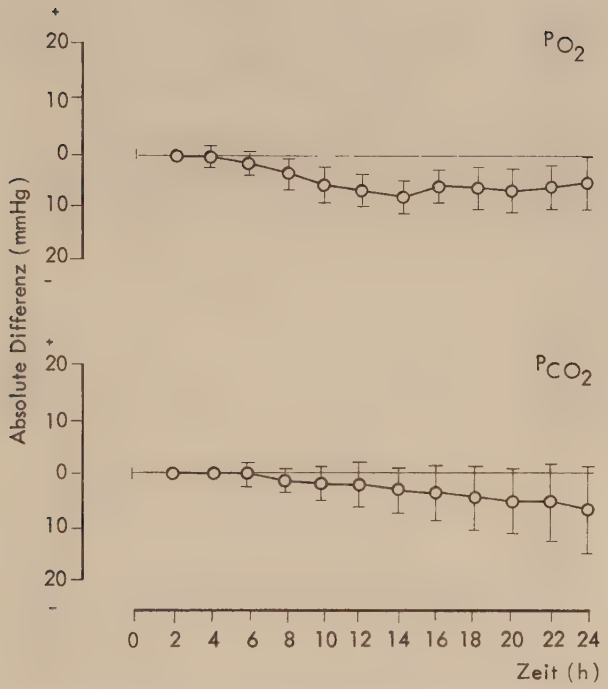


Abbildung 13: Mittelwerte und Standardabweichung der zweistündlich gemessenen absoluten Differenz zwischen den massenspektrometrischen P_{O_2}- und P_{CO_2}-Werten und den errechneten Referenzwerten während der ersten 24 Stunden nach Standardeichung (10 Einzelmessungen mit jeweils 4 Kathetern, tonometriertes Wasser 37 °C, BD 720 mmHg).

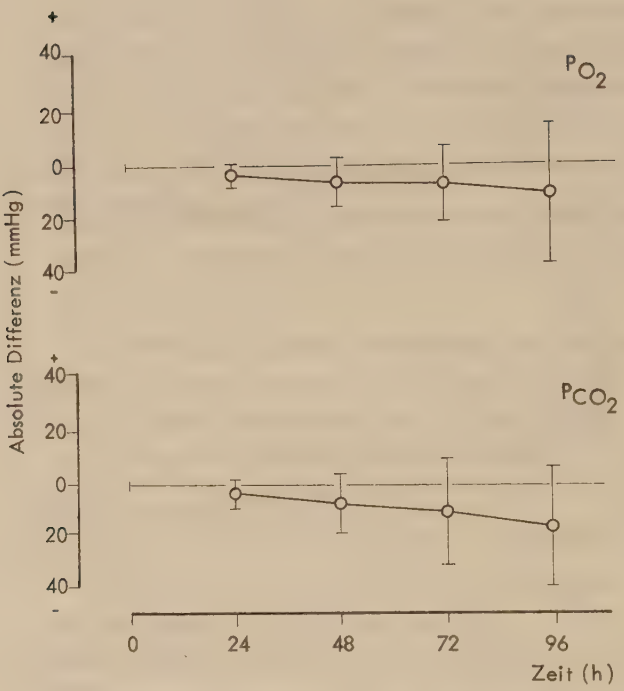


Abbildung 14: Mittelwerte und Standardabweichung der 24-stündlich gemessenen absoluten Differenz zwischen den massenspektrometrischen P_{O_2}- und P_{CO_2}-Werten und den errechneten Referenzwerten während der kontinuierlichen Langzeitmessung über 96 Stunden.

Ohne Nacheichung. (10 Einzelmessungen mit jeweils 4 Kathetern, tonometriertes Wasser 37 °C, BD 720 mmHg).

Die relative Zunahme der Standardabweichungen lassen die wachsenden, individuellen Einflüsse des Messkatheters bei der Langzeitmessung erkennen.

Wenn aus diesen Gründen das Gesamtsystem in Abständen von 24 Stunden nachgeeicht wird, verändert sich das Driftverhalten wie in Abbildung 15 dargestellt.

Bei der vom Hersteller für das Massenspektrometer angegebenen Drift von 0,5 %/24 h werden Eichkontrollen des Gerätes nur in wöchentlichen Abständen erforderlich.

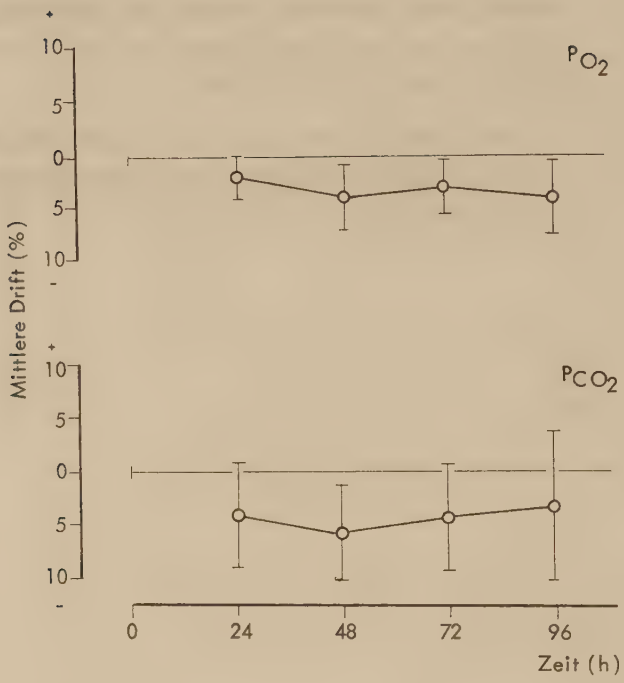


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Drift (%/24 h) bei kontinuierlicher Langzeitmessung mit 4 Kathetern (jeweils 10 Einzelmessungen) und täglicher Nacheichung (tonometriertes Wasser 37°C, BD 720 mmHg).

5 Flowabhängigkeit

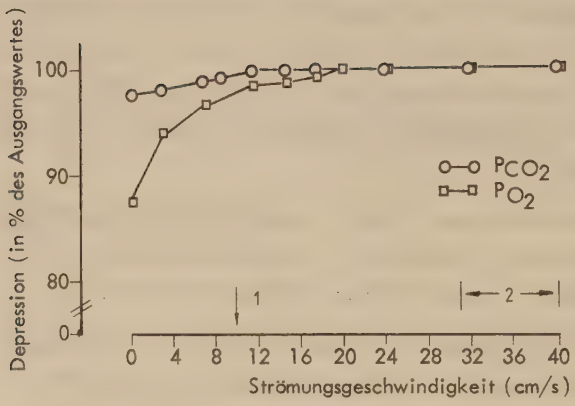
Die Abhängigkeit der massenspektrometrischen Partialdruckmessung von der Strömungsgeschwindigkeit des die Teflonmembran umgebenden Mediums wurde im Flüssigkeitskreislauf der Messkammer in Blut und Wasser bei unterschiedlichen Flowraten mit 4 Kathetern gemessen. Der gleichmässige Flow wurde mit der Pumpeneinstellung variiert (0,5 - 10 ml/min), die entsprechenden Strömungsgeschwindigkeiten (2 - 40 cm/s) wurden errechnet.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die flowabhängige Depression des P_{O_2}-Messwertes in einem asymptotischen Verlauf, steiler in Blut als in Wasser, im Bereich unter 20 cm/s.

Die P_{CO_2}-Messung wird dagegen erst bei einer Strömungsgeschwindigkeit < 12 cm/s geringradig und in beiden Medien gleichermassen beeinflusst.

Bei niedrigem Flow diffundieren die Gasmoleküle entlang dem Druckgefälle schneller durch die Membran ab als sie aus dem Flüssigkeitsstrom ersetzt werden können. Diese Verarmung der Flüssigkeitsgrenzschicht bedingt zunehmend einen Partialdruckgradienten, der sich in der Depression des Messergebnisses niederschlägt.

Der steilere Abfall für P_{O_2} bei niedrigen Flowraten in strömendem Blut gegenüber in fliessendem Wasser muss mit einem zusätzlichen Sauerstoffverbrauch durch biologische Reduktionsvorgänge in dem grenzschichtigen Blutfilm erklärt werden, der gleichfalls durch den Effekt der O_2-Verarmung bei niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten wirksam wird.



1. Zentralvenöse
2. Arterielle

} Strömungsgeschwindigkeit (BURTON, 33)

Abbildung 16: Flowabhängige Depression (als Mittelwerte in % des Ausgangswertes) der massenspektrometrischen P_{O_2}- und P_{CO_2}-Messung in Bezug zur Geschwindigkeit des Blutstromes in vitro (Je 5 Einzelmessungen mit 4 Kathetern).

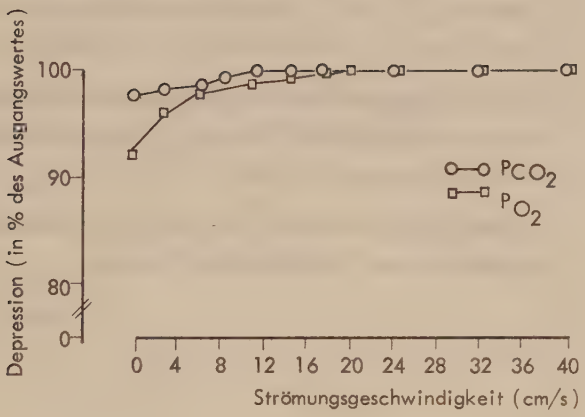


Abbildung 17: Flowabhängige Depression (als Mittelwerte in % des Ausgangswertes) der entsprechenden Messungen in Bezug zur Strömungsgeschwindigkeit in tonometriertem Wasser (je 5 Einzelmessungen mit 4 Kathetern).

6 Einfluss der Haemoglobinkonzentration

Werden die Blutgase in stehenden, äquilibrierten Proben analysiert, hat die Konzentration des Haemoglobins bei konstanter O_2-Sättigung (O_2 SAT 97 ± 2%) einen deutlichen Einfluss auf die Messung des PO_2, weniger des PCO_2 (Abbildung 18).

Im Vergleich lassen die Ergebnisse der entsprechenden Untersuchungen in strömendem Blut ($v > 30$ cm/s) keine signifikante Abhängigkeit erkennen (Abbildung 19).

Die Haemoglobinkonzentration wurde nach der Cyanhaemoglobinmethode mit dem COULTER Counter+ bestimmt.

+) Model SR, COULTER ELECTRONICS, Dunstable, GB

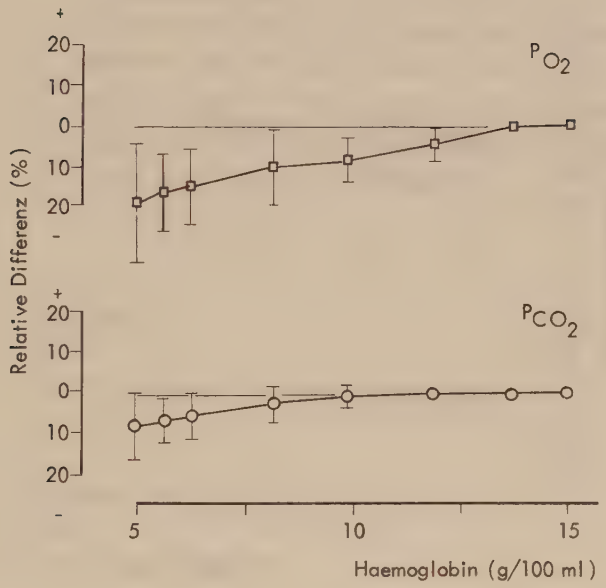


Abbildung 18: Relative Differenz (als Mittelwert und Standardabweichung) der massenspektrometrischen P_{O_2}- und P_{CO_2}-Werte vom Referenzwert (äquilibriertes Blut mit 15 g/100 ml Haemoglobin) in Bezug zur Haemoglobinkonzentration in stehenden Blutproben.
(Je 5 Einzelmessungen mit 4 Kathetern, O_2SAT 97 ± 2 %, T = 37 °C, BD = 720 mmHg, Kalibriergas: O_2 20 Vol%, CO_2 10 Vol%, N_2 70 Vol%).

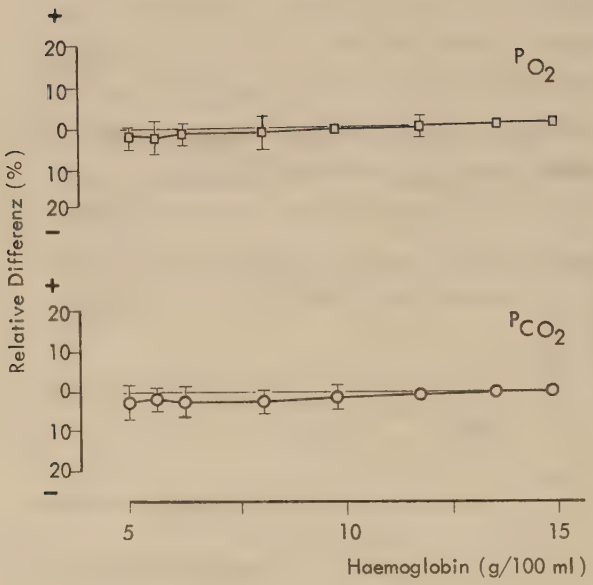


Abbildung 19: Einfluss der Haemoglobinkonzentration auf die massenspektrometrischen P_{O_2}- und P_{CO_2}-Werte in strömendem Blut (Strömungsgeschwindigkeit v > 30 cm/s). Übrige Bedingungen wie in Abbildung 18.

7 Interferenz

Die Anwesenheit von Narkosegasgemischen (Halothan, Enfluran, Lachgas) beeinflusst die Messung von P_{O_2} und P_{CO_2} im Sinne einer Interferenz weder in der Gasphase noch im strömenden, tonometrierten Blut. Die Gaskonzentration und die Dauer der Exposition verändern das Driftverhalten des Messsystems nicht signifikant, wie die Abbildung 20 am Beispiel mit Halothan und Lachgas zeigt (vergleiche Abbildung 13).

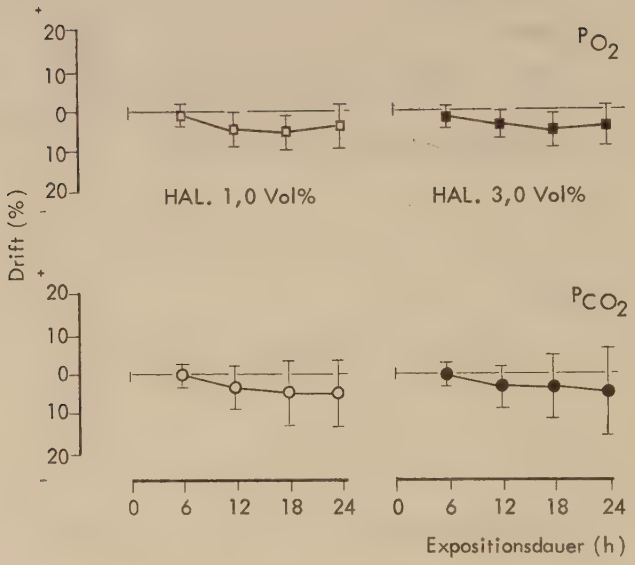


Abbildung 20: Driftverhalten (Mittelwerte und Standardabweichung) der massenspektrometrischen Blutgasanalyse in strömendem, äquilibrierten Blut in vitro in Beziehung zur Konzentration von Halothan und zur Expositionsdauer.
(Je 5 Einzelmessungen mit 4 Kathetern; Narkosegasgemische:
1) $N_2O : O_2 = 2 : 2$, Halothan 1,0 Vol%, CO_2 5 Vol%
2) $N_2O : O_2 = 3 : 1$, Halothan 3,0 Vol%, CO_2 5 Vol%).

II Klinische Untersuchungen

Die klinischen Untersuchungen wurden in der Neurochirurgischen Klinik der Universität München, Klinikum Grosshadern, durchgeführt.

1 Patienten

Die kontinuierliche intravasale Blutgasanalyse mit dem Massenspektrometer wurde in 97 klinischen Untersuchungen bei insgesamt 86 Patienten, 32 Frauen und 54 Männern durchgeführt. Die Altersverteilung reichte von 9 - 77 Jahre, das Durchschnittsalter lag bei 32,4 Jahren.

Die erste Patientengruppe (n = 66) befand sich zu Beginn der Messung in der posttraumatischen und/oder postoperativen Phase nach Schädelhirntrauma oder nach Craniotomie bei Hirntumoren auf der Intensivstation.

Bei der zweiten Gruppe (n = 20) wurde nach Einleitung der Narkose vor dem neurochirurgischen Eingriff mit der Messung im Operationssaal begonnen.

Alle Patienten waren dabei intubiert oder tracheotomiert und wurden mit dem Respirator vorwiegend kontrolliert beatmet.

An der Grunderkrankung oder folgenden Komplikationen verstarben während des Beobachtungszeitraumes 16 Patienten.

2 Gefässpunktion und Messort

Bei der Punktion des arteriellen Gefässes wurden zwei ähnliche Systeme und Teflonverweilkanülen verwendet: Hemalock[+] 18-gauge (n = 56)und Vinca Cath[++] 17 gauge (n = 41).

Durch die Verweilkanüle wurde der Messkatheter in das Gefäss eingeführt und mit der Verbindungskapillare an das Massenspektrometer angeschlossen.

Der Y-Ansatz der Einführungskanüle ermöglicht die Spülung des Systems, die Entnahme von Blutproben und die kontinuierliche Blutdruckmessung mit einem Statham-Druckwandler.

Als Spülflüssigkeit wurde heparinisiertes (2 I.E./ml) Kochsalz 0,9 % kontinuierlich und zimmerwarm über das Intraflo-System[+++] infundiert (3 ml/h).

Als Messort wurde die A. femoralis bei 9, die A. brachialis bei 6 und die A. radialis bei 82 Untersuchungen gewählt.

Als geeignetste Messstelle hat sich dabei die A. radialis erwiesen. Vor der Kanülierung wurde die Durchgängigkeit der Radial- und Ulnararterie und die ausreichende Versorgung der gesamten Hand mit einem modifizierten ALLEN-Test geprüft (3, 11). War die Handfläche dabei nicht innerhalb 5 Sekunden nach Freigabe der Ulnaris normal gerötet, wurde ein insuffizienter Kollateralkreislauf angenommen und die Radialis nicht punktiert.

[+]) Hemalock, GENERAL ELECTRIC Comp., Milwaukee, Wisconsin, U.S.A.

[++]) VINCA Cath., SORENSON RESEARCH Comp., Salt Lake City, Utah, U.S.A.

[+++]) C.F.S. Intraflo, SORENSON RESEARCH, Comp., Salt Lake City, Utah, U.S.A.

Nach diesem Kriterium wurden 8 Patienten mit inadäquater Kollateralversorgung auf beiden Seiten von der Untersuchung ausgenommen.

Unter Beachtung der beschriebenen Kautelen lässt sich der relativ rigide Stahlkatheter in die A. radialis gefahrlos einführen. Im Gegensatz zur Messung in der A. femoralis und A. brachialis werden durch die sichere Fixierung des Systems am Unterarm die bewegungsabhängigen Verschiebungen des Katheters im Gefäss vermieden und somit Verletzungen und Messfehler ausgeschlossen.

3 Katheterverweildauer

Die Verweildauer des Messkatheters Spectra-Cath 4 S 20 reichte bei 82 Messungen in der A. radialis mit der beschriebenen Anordnung von 2 bis 168 Stunden, durchschnittlich 87,4 Stunden.

In 56 Fällen (= 68 %) wurde die Untersuchung bei guter Funktion des Messsystems beendet, nachdem für die Fortführung keine medizinische Indikation mehr bestanden hatte, oder weil die Patienten (n = 12) an ihrer Grundkrankheit verstarben.

Bei weiteren 26 Patienten (32 %) wurde die intravasale Blutgasanalyse abgebrochen, weil exakte Messergebnisse nicht mehr reproduziert werden konnten.

Als Auswahlkriterium diente dafür die Abweichung des Messwertes für P_{O_2} und P_{CO_2} von mehr als 15 % des diskontinuierlich und an anderer Stelle gemessenen Referenzwertes innerhalb 1 Stunde (Drift > 15 %/1 h) oder die nicht zu behebende Undichtigkeit des Messsystems.

Die Gesamtverteilung der Katheterverweildauer ist in Abbildung 21 als Histogramm in Bezug zur absoluten Häufigkeit dargestellt. Bei einem Mittelwert von 87,4 Stunden macht die Rechtsverschiebung des Histogramms das Überwiegen der längerdauernden Messperioden deutlich.

Die relative Häufigkeitsverteilung in der Gruppe der abgebrochenen Untersuchungen (Abbildung 22) zeigt einen ausgeprägten Gipfel innerhalb der ersten 24 Stunden und einen zweiten zwischen dem 3. und 4. Tag. Die Linksverschiebung im Histogramm bringt zum Ausdruck, dass die Mehrzahl dieser Untersuchungen nach relativ kurzer Messdauer nach dem Auswahlkriterium abgebrochen werden musste.

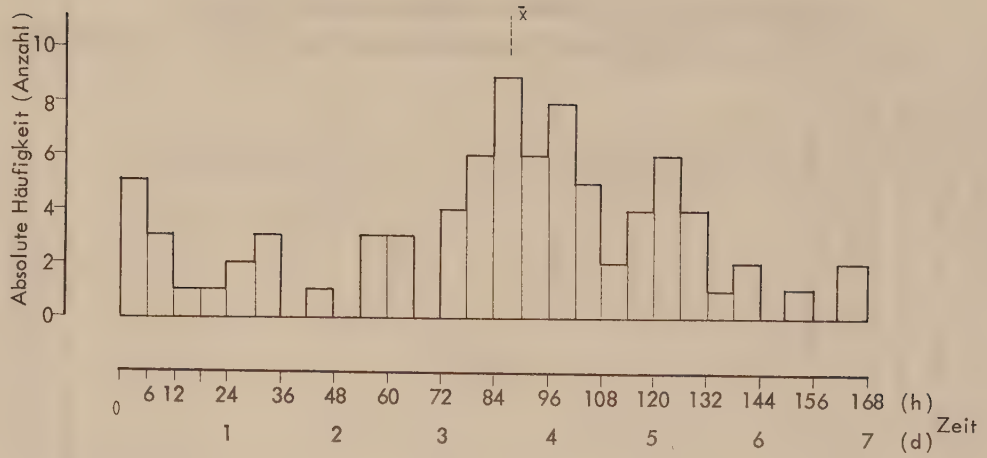


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der Katheterverweildauer
(n = 82, x̄ = 87,44 h, Klassenbreite 6 h)

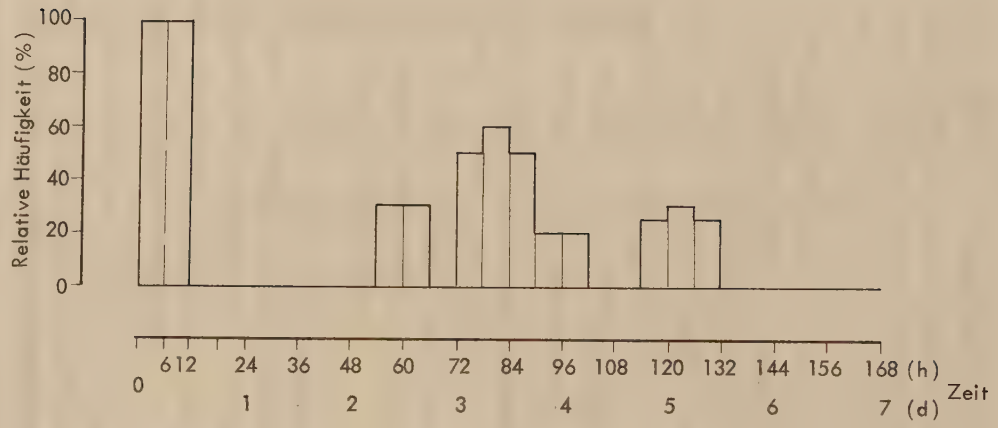


Abbildung 22: Relative Häufigkeitsverteilung der Untersuchungsdauer für die nach dem Auswahlkriterium abgebrochenen Messungen (n = 26, Klassenbreite 6 h).

Die Untersuchungen mit dem Spectra-Cath 8 S 2017 dauerten in der A. femoralis durchschnittlich 32,5 ± 14,3 Stunden, in der A. brachialis 24,2 ± 6,0 Stunden. Alle mussten nach dem Auswahlkriterium abgebrochen werden.

Die Langzeitmessung über 3 Tage war nur in der A. radialis mit dem Spectra-Cath 4 S 20 möglich.

4 Komplikationen

Nach Beendigung der Untersuchung wurde der Teflonkatheter in der Messkammer mit den Eichgasen geprüft.

Mit insgesamt 7 Kathetern, alle aus der Gruppe der abgebrochenen Untersuchungen (n = 7; 26% Gruppenanteil; 8,5% aller Untersuchungen), konnten die definierten Eichwerte nicht reproduziert werden. Undichte Membranen waren dafür zweimal die Ursache.

Der Mittelwert ($\bar{x} \pm SD$ $84,2 \pm 20,4$ h) für die intravasale Liegedauer dieser Kathetergruppe korreliert mit dem entsprechenden Verteilungsgipfel der relativen Häufigkeit in Abbildung 22.

Die mikroskopisch nachgewiesenen Fibrinablagerungen (fibrin clots) oder die Undichtigkeit des Messsystems haben die Dauer in 8,5% aller Untersuchungen in der A. radialis eindeutig katheterseits limitiert.

Bei 32 Patienten (39%) wurde unmittelbar nach Punktion der A. radialis und Insertion des Messkatheters ein initialer Gefässspasmus beobachtet, der die intravasale Blutgasanalyse und Blutdruckmessung anfänglich störte. Innerhalb der ersten 30 Minuten hatte sich der Initialspasmus bei 28%, nach weiteren 30 Minuten bei 52% der Fälle zurückgebildet. Bei 8 Patienten (9,8%) blieb diese Okklusion darüber hinaus bestehen und machte den Abbruch der Untersuchung nach dem Auswahlkriterium innerhalb der ersten 12 Stunden notwendig (Histogramm in Abbildung 22).

Weitere 11 Untersuchungen (13,5%) wurden wegen eines vollständigen Gefässverschlusses nach Thrombosierung abgebrochen.

Der Verschluss konnte in 95 % der Fälle klinisch mit dem ALLEN-Test und nach den von KIM aufgestellten Kriterien (88) verifiziert werden: Die typischen Veränderungen (Konfiguration und Amplitude) der arteriellen Druckkurve bei digitaler Gefässkompression distal der Kanüleneinstichstelle wurden nicht beobachtet.

Die Obduktion ergab bei zwei Patienten eine vollständige Thrombosierung der punktierten A. radialis unmittelbar proximal der Einstichstelle.

Bei nachfolgenden Kontrolluntersuchungen waren alle thrombosierten Radialarterien, nach durchschnittlich 7 Tagen rekanalisiert.

Bei 23,5 % aller Untersuchungen wurde die Messung durch Komplikation =patientenseits= limitiert.

Bei der Messung in der A. femoralis oder A. brachialis traten technische Störungen in Form von bewegungsbedingten Artefakten und die schwierigere pflegerische Handhabung als limitierende Faktoren in den Vordergrund. Gefässverletzungen und Gefässverschlüsse wurden nicht beobachtet.

D BEISPIELE

I

Bei einem kontrolliert beatmeten Patienten werden die Blutgase beim Wechsel der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von Raumluft - 100 % Sauerstoff-Raumluft fortlaufend gemessen. Die anderen Beatmungsparameter werden nicht verändert. Nach einer Latenzzeit von 80 s erhöht sich der Pa_{O_2} von 90 mmHg auf 430 mmHg. Die Antwortzeit bis Erreichen von 99 % des Endwertes beträgt 4 1/2 Minuten. Die Kohlendioxidspannung bleibt dabei unverändert um 40 mmHg. Die Originalregistrierung auf dem BRUSH-Schreiber[+] zeigt die Abbildung 23.

[+]) BRUSH-ACCUCHART, GOULD inc. Instrument Systems Division, Cleveland, Ohio, U.S.A.

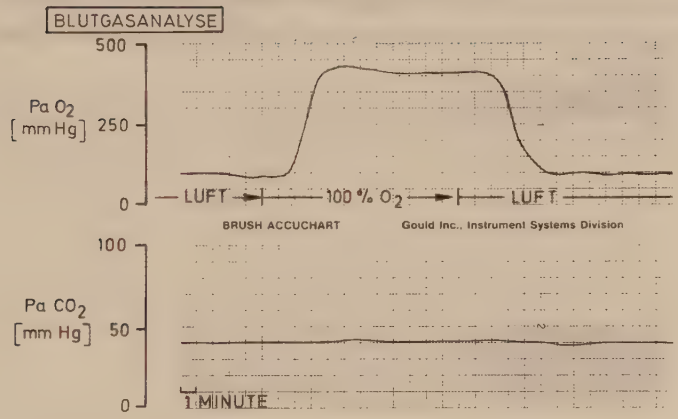


Abbildung 23: Originalregistrierung der kontinuierlichen Blutgasanalyse bei einem assistiertbeatmeten Patienten beim Wechsel von Raumluft auf 100 % inspiratorischen Sauerstoff.

II

Die kontinuierliche Atemgasanalyse bei einem mit dem BIRD-Respirator[+] assistiert beatmeten Schädelhirnverletzten ist in Abbildung 24 dargestellt.

Das zur Messung benötigte Gasgemisch wird am Tubusansatzstück mit einem Flow von 60 ml/min über eine gasdichte Polyäthylenkapillare abgesaugt.

[+]) BIRD Corporation, Palm Springs, California, U.S.A.

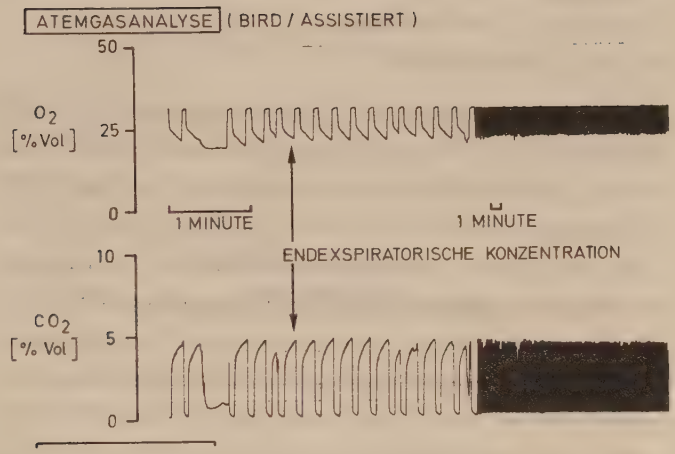


Abbildung 24: Originalregistrierung der kontinuierlichen Atemgasanalyse bei einem mit Bird-Respirator assistiert beatmeten Schädelhirnverletzten.

III

Anhand der kontinuierlich verfolgten Veränderungen von $PaCO_2$ und PaO_2 lassen sich die entsprechenden therapeutischen Massnahmen - PEEP und FI_{O_2} - nach erforderlicher Quantität und Dauer unmittelbar steuern (Abbildung 25).

Dargestellt ist der postoperative Verlauf bei einem Patienten nach Schädelhirntrauma mit epiduralem Haematom, Hirnoedem, Thoraxkontusion und Aspiration mit der Indikation zur kontrollierten Beatmung. Trotz PEEP-Beatmung von +5 cm H_2O bei Fi_{O_2} von 0,6 zeigt sich ein zunehmender Abfall der arteriellen Sauerstoffspannung. Die Steigerung des PEEP auf +7 und +10 cm H_2O bei 100%igem Sauerstoff bewirkt einen raschen Anstieg des PaO_2 von 54 mmHg auf 140 mmHg. Bereits nach 45 Minuten kann nun bei weiterhin gleichbleibend hohem PaO_2 zunächst die O_2-Konzentration bis auf 0,6 stufenweise vermindert werden. Nach 8 Stunden lässt sich bei rückläufigem Verlauf des intrapulmonalen Shunts ($\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$) unter Verbesserung auch der klinischen Situation (Kreislaufparameter) der PEEP auf +5 cm H_2O zurücknehmen.

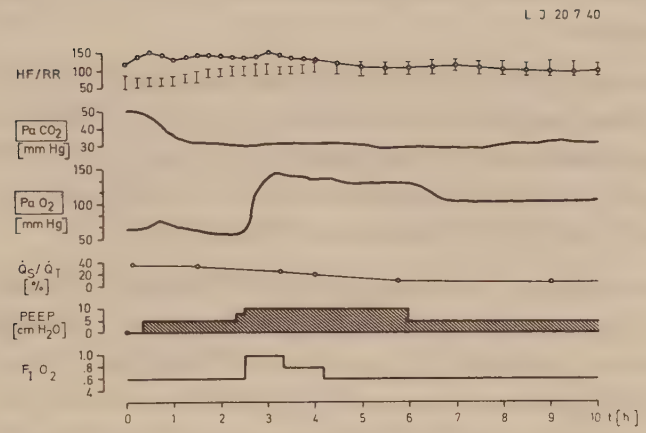


Abbildung 25: Monitoring bei einem polytraumatisierten Patienten. Die Steuerung der Beatmungsparameter PEEP und F_{IO_2} erfolgt anhand der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse.

(HF = Herzfrequenz, AF = Atemfrequenz, ZVD = zentraler Venendruck, $PaCO_2$ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, $\dot{Q}_S/\dot{Q}_t$ = intrapulmonaler Shunt, F_{IO_2} = inspiratorische Sauerstoffkonzentration).

IV

Während der postoperativen Beatmungstherapie lassen sich zusätzlich auftretende Komplikationen frühzeitiger erkennen und rasch und wirkungsvoll behandeln.

Die Abbildung 26 zeigt die kontinuierliche Aufzeichnung von Kreislauf- und Beatmungsparameter bei der postoperativen assistierten Beatmung einer 57-jährigen Patientin nach Operation eines Kleinhirnbrückenwinkeltumors. Als zusätzliche Risikofaktoren standen eine kompensierte Herzinsuffizienz und ein Lungenemphysem im Vordergrund.

Im postoperativen Verlauf kommt es am dritten Tag um drei Uhr morgens zu einem plötzlichen Anstieg der Atem- und Herzfrequenz in Verbindung mit einer sprunghaften Erhöhung des zentralen Venendrucks von 8 auf 16 cm H_2O. Der laufend gemessene PaO_2 deutet schon eine halbe Stunde vorher eine kontinuierliche Veränderung an, in der sich die Störung im Ventilations-Perfusionsverhältnis erkennen lässt. Die weitere klinische Abklärung ergibt die Diagnose einer Lungenembolie.

Unter entsprechender Therapie - Sedierung und Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration - lässt sich der günstige Verlauf innerhalb der nächsten Stunde weiter verfolgen.

Eine erneute Embolie ist unter der eingeleiteten Antikoagulantien-Therapie nicht mehr aufgetreten. Am Röntgenbild war der Infarkt nicht nachweisbar. Die Verlaufskontrolle der Blutgasparameter mit dem Massenspektrometer liess hier frühzeitig die Ursachen und Zusammenhänge der Komplikation leichter erkennen und ermöglichte die rechtzeitige Einleitung der adäquaten Therapie.

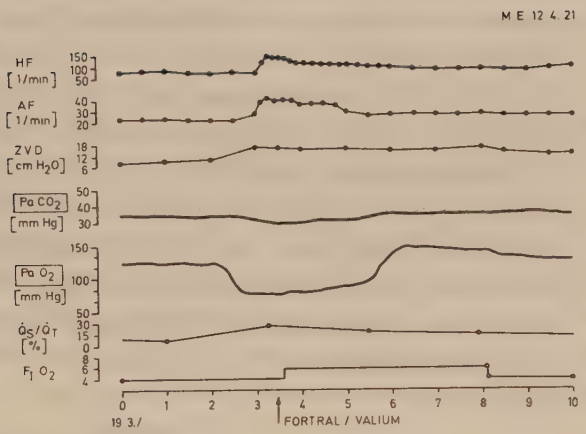


Abbildung 26: Kontinuierliche Registrierung verschiedener Überwachungsparameter zur postoperativen Verlaufs- und Therapiekontrolle in der Respiratortherapie.

(HF = Herzfrequenz, AF = Atemfrequenz, ZVD = zentraler Venendruck, $PaCO_2$ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, Q_S/Q_T = intrapulmonaler Shunt, FIO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration).

E DISKUSSION

1 Kontinuierliche intravasale Blutgasanalyse

Atemmechanische Messgrössen und die den pulmonalen Gaswechsel bestimmenden Parameter - alveoläre Ventilation ($\dot{V}_A$), pulmonale Perfusion ($\dot{Q}$), Diffusionskapazität der Lunge (D_L) und Shuntdurchblutung ($\dot{Q}_S$) - lassen nur bedingt eine quantitative Aussage über das Ausmass einer respiratorischen Insuffizienz zu. Die für den Arterialisierungseffekt des Blutes bedeutsameren Verteilungsinhomogenitäten sind nur schwer messbar. Daher stellen die arteriellen Blutgase gleichsam als Abbild aller konvektiven und diffusiven Vorgänge der Lunge die wichtigsten respiratorischen Parameter dar, die durch keine anderen Messungen ersetzt werden können (8, 24, 115, 141, 159).

Die diskontinuierlichen, punktuellen Analysen mit In-vitro-Methoden reichen nicht aus, um den Verlauf einer pulmonalen Läsion unter intensivmedizinischen Bedingungen rechtzeitig genug zu erfassen.

Schock, Aspirationspneumonie, Lungenoedem - allgemein alle Formen der akuten respiratorischen Insuffizienz führen schon in der Initialphase zu Bewegungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, die nur durch das kontinuierliche Messverfahren erfasst werden können.

Die fortlaufende Bestimmung des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks ist sowohl in der Beatmungsführung während der Narkose, speziell bei neurochirurgischen Eingriffen, als auch während der Langzeitbeatmung bei chronischer und akuter respiratorischer Insuffizienz aus einer Vielzahl pathophysiologischer Zusammenhänge heraus indiziert (8, 108, 113, 121, 124, 129, 132).

Zudem ist dieses wie kein anderes Verfahren geeignet, die ventilatorische Einstellung bei der Entwöhnung von maschineller Langzeitbeatmung (weaning) zu überwachen und den Effekt einer sogenannten intermittent mandatory ventilation (IMV) zu überprüfen. (4, 43, 84, 116).

Die kontinuierliche Beobachtung der endexspiratorischen Kohlendioxidkonzentration ($F\bar{E}_{CO_2}$) mit dem Ultrarot-Absorptionsspektrometer (URAS)[+] kann nur dann als Alternative angesehen werden, wenn eine konstant bleibende, im physiologischen Bereich liegende arterio-alveoläre Kohlendioxidpartialdruckdifferenz (aAD_{CO_2}) unterstellt werden kann (112, 91). Selbst aber bei Patienten, die aus extrapulmonaler Indikation beatmet werden, ist während der Langzeitbeatmung mit zunehmenden und variablen Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusionsverhältnisses der Lunge zu rechnen, die eine Zunahme des physiologischen Totraums und die Vergrösserung der aAD_{CO_2} bedingen.

Gerade bei Krankheitsbildern mit allgemeiner Hypoventilation infolge zentraler Atemdepression oder spinaler und neuromuskulärer Erkrankungen kann von der endexspiratorischen, gemischten CO_2-Konzentration ($F\bar{E}_{CO_2}$) nicht auf den arteriellen CO_2-Partialdruck geschlossen werden. Bei abnehmendem Atemzugvolumen wird zunehmend der anatomische Totraum belüftet, so dass normale oder sogar erniedrigte $F\bar{E}_{CO_2}$-Werte vorgetäuscht werden (63).

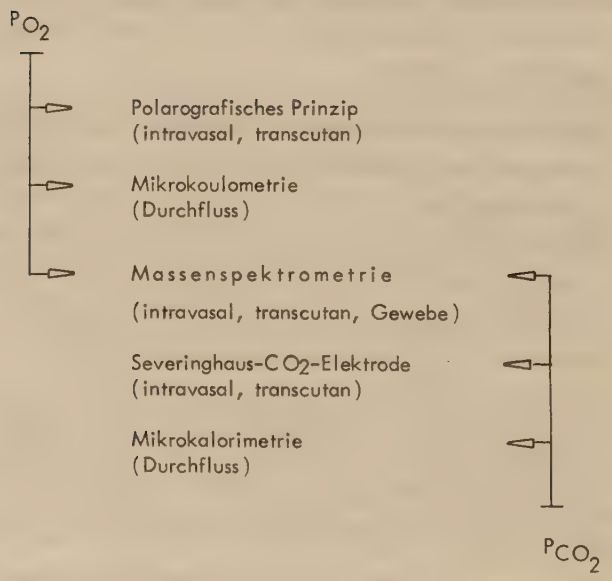
Die kontinuierliche, intravasale Überwachungsform der pulmonalen Funktion zielt nicht auf die Erfassung der pathologischen Partialdruckwerte von Sauerstoff und Kohlendioxyd als solche allein, sondern auf das Erkennen des sich abzeichnenden Verlaufs - des Trends -

[+]) Infrarot-Gasanalysator UG 51, HELLIGE, Freiburg, BRD

als "predictive monitoring" (37, 125). Die therapeutischen Massnahmen können dadurch rechtzeitig eingeleitet und im Verlauf konsequent gesteuert werden.

II Kontinuierliche Messmethoden

Grundsätzlich ist man heute in der Lage die kontinuierliche Blutgasanalyse mit verschiedenen Messprinzipien auszuführen. Die typischen Messmodalitäten der einzelnen Verfahren werden in folgendem Schema gegenübergestellt:



1 Polarografisches Prinzip / Sauerstoffpartialdruck

a CLARK-Elektrode

Die Sauerstoffspannung wird heute meist nach dem polarografischen Prinzip mit dem von CLARK (1953) entwickelten Elektrodensystem gemessen (35, 36, 89).

Der übliche Messaufbau besteht aus einer hochstabilen einstellbaren Spannungsquelle, einer gegen Verunreinigungen (Elektrodenvergiftung) mit einer Polystyrolmembran geschützten Platin- oder Goldelektrode und einer möglichst unpolarisierbaren Referenzelektrode (Kalomelelektrode, Ag-AgCl-Elektrode).

Die Elektroden tauchen in die zu untersuchende wässrige Lösung ein. Die angelegte Spannung bewirkt an der Grenzschicht zwischen Platin/Gold und Lösung ein Spannungsgefälle. Dabei wird die polarografische Elektrode gegenüber der Lösung negativ geladen (ca. -500 mV bis -700 mV). Die in der wässerigen Lösung physikalisch gelösten Sauerstoffmolekel diffundieren durch die Kunststoffmembran und werden in der Platin/Gold-Kathode unter Aufnahme von vier Elektronen reduziert. Es gilt das vereinfachte Schema:

$$O_2 + H_2O + 2\,e^- \rightleftharpoons HO_2^- + OH^-$$

$$HO_2^- + H_2O + 2\,e^- \rightleftharpoons 3\,OH^-$$

Vor der Elektrode entsteht durch den Reduktionsvorgang ein Sauerstoffkonzentrationsgefälle, das die Einwanderung der O_2-Molekel in die Grenzschicht bewirkt. Diese Nachdiffusion bestimmt den Reduktionsstrom im Messkreis, der unter

optimalen Umständen in einem definierten Bereich dem Sauerstoffpartialdruck proportional ist.

Dieses Messprinzip ist in mehrfacher Hinsicht - Genauigkeit, Ansprechzeit, Handhabung - bei der klinischen Anwendung zufriedenstellend, besonders im P_{O_2}-Bereich unter 150 mmHg. Es beinhaltet jedoch auch bedeutsame Nachteile und Fehlermöglichkeiten:

1 Die Antwortzeit (t) der meisten Elektroden beträgt normalerweise mindestens 60 s, verlängert sich aber bei höheren P_{O_2}-Werten (> 150 mmHg) beträchtlich, teilweise bis auf 240 s. Weiter nehmen bei hohen Sauerstoffspannungen (> 150 mmHg) Instabilität, Nichtlinearität und Flowabhängigkeit deutlich zu ("Hysterese") (41, 72, 77, 87, 96).

2 Bei kontinuierlichem O_2-Verbrauch der Elektrode entsteht innerhalb des intravasalen Messraumes gerade bei niedriger Flowrate und hoher Viskosität des zirkulierenden Blutes ein hoher Sauerstoffkonzentrationsgradient, der die Versorgung der Kathode mit O_2-Molekeln begrenzt ("Sauerstoffverarmung"). Die Messergebnisse werden falsch niedrig (72, 92, 96).

3 Die mitunter deutliche Differenz der Messergebnisse bei identischen Sauerstoffpartialdrucken in Gasgemischen und Flüssigkeiten - als der sogenannte "Gas-Blut-Faktor" definiert - wird von Material und Dicke der Membran und der Viskosität des Mediums bestimmt. Die Messwerte liegen im Mittel um 5 % niedriger im strömenden Blut (22, 82).

4 Durch chemische Nebenreaktionen im Elektrolyten kommt es zur Akkumulation von Wasserstoffperoxid und Peroxid-Ionen, die durch Veränderung des pH-Wertes das Elektrodenverhalten - Messwerte und Antwortzeit werden falsch niedrig - negativ beeinflusst ("Alterung der Elektrode") (23, 78, 98). Trotz des geringen Löslichkeitsproduktes des AgCl gehen einige positive Silberionen in Lösung und gelangen zur Pt-Elektrode ("Silbervergiftung"), was die Messung verfälscht. Diese Alterungseffekte sind bei polarografischen Elektroden schon nach wenigen Stunden nachweisbar, prägen sich aber bei der weiteren Messung unterschiedlich schnell aus (72).

5 Als weitere bedeutende Fehlermöglichkeit muss bei den intravasalen O_2-Elektroden mit kleiner Messoberfläche die Interferenz durch die Reduktion anderer Gase beachtet werden. So führt während einer Inhalationsnarkose die polarografische Reduktion von Halothan - nicht jedoch bei Enfluran - in bestimmten Elektroden (mit Polystyrol, Rhoplex oder Collodion als Membranmaterial) zu einer gravierenden Überbewertung (bis zu +500 %) des tatsächlichen Sauerstoffdruckes. Die polarografische Bestimmung von P_{O_2} kann mit Mikroelektroden in Anwesenheit von Halothan daher nicht empfohlen werden (7, 50, 101, 130, 145).

Mit den meisten heute zur Verfügung stehenden intravasalen Sauerstoffelektroden (BECKMAN-Elektrode, BENTLEY-Elektrode, HOFFMANN-LA-ROCHE-Elektrode, SEARLE-Elektrode, SIEMENS-Elektrode[+]) können P_{O_2}-Messungen mit für den klinischen Anwendungsbereich genügender Genauigkeit durchgeführt werden.

Eine Übersicht der Kenndaten verschiedener Elektroden zur kontinuierlichen Blutgasanalyse aus Angaben in der Literatur gibt Tabelle 2, ab Seite 84).

Die Drift der bisher klinisch am breitesten eingesetzten Elektroden wird von verschiedenen Autoren für die BENTLEY-Elektrode mit $4,9 \pm 3,3$ mmHg mittlere Abweichung zum Bezugswert in einem Zeitraum bis 7 Stunden nach Eichung (81, 142, 138), für den HOFFMANN-LA-ROCHE-Sensor mit 1,5 %/h gemessen (39, 55, 67, 102).

Setzt man eine 10% Abweichung zum in vitro bestimmten Bezugswert als Toleranzgrenze voraus, wird bei P_{O_2}-Bereichen von 60 - 150 mmHg die Nacheichung der meisten Elektroden in Abständen von 8 - 10 Stunden notwendig.

Die Dauer der klinischen Langzeitanwendung wird bei den polarografischen Messfühlern durch die elektrochemische Alterung einerseits und die Fibrinablagerungen (fibrin clots)

[+]) - BECKMAN-P_{O_2}-Elektrode, BECKMAN INSTRUMENTS GmbH, München, BRD
- BENTLEY-P_{O_2}-Elektrode identisch mit IBC-Elektrode, INTERN. BIOPHYSICS Corp., Irvine, California, U.S.A
- HOFFMANN-LA-ROCHE-P_{O_2}-Sensor, KONTRON GmbH, Eching, BRD
- SEARLE-P_{O_2}-Elektrode, SEARLE, London, GB
- SIEMENS-P_{O_2}-Elektrode, SIEMENS AG, Erlangen, BRD

auf der Membranoberfläche andererseits auf durchschnittlich 3 Tage begrenzt. Befriedigende Messungen über die Dauer von mehr als 7 Tagen werden nur für die HOFFMANN-LA-ROCHE-Sonde beschrieben (55).

Die Temperatur-, pH-, CO_2- und Flowabhängigkeit der Messung mit der BENTLEY-Elektrode und mit dem HOFFMANN-LA-ROCHE-Sensor wird durch die dazugehörige Messelektronik teilweise kompensiert, oder der Messfehler bleibt so gering, dass er für klinische Fragestellung nicht berücksichtigt wird. Die BECKMAN-Elektrode zeigt dagegen einen hohen Temperaturkoeffizienten, was die laufende Temperaturmessung oder die Thermostabilisierung des Messortes erforderlich macht (138, 139).

Die Einstellzeiten (τ = 90%) der BENTLEY-Elektrode und des HOFFMANN-LA-ROCHE-Sensors liegen im Mittel über 60 s. Bei diesem relativ langsamen Ansprechverhalten werden jedoch Änderungen des arteriellen PO_2 für die intensivmedizinischen Verlaufskontrollen noch ausreichend genau erfasst. Die schnellen Elektroden (BECKMAN und SEARLE) geben sogar die atemzyklusabhängigen Schwankungen der arteriellen Sauerstoffspannung wieder. Durch die hohe Driftrate dieser Systeme werden die klinischen Einsatzmöglichkeiten jedoch stark begrenzt (81, 126, 137).

b Pulselektrode

Eine Weiterentwicklung der polarografischen Methode wird von ZICK als Pulselektrode beschrieben (158). Dieses intravasale PO_2-Messsystem, bestehend aus einer Gold-Kathode und einer Silber/Silberchlorid-Anode wird mit einer Span-

nung von 750 mV nur 5 Millisekunden lang polarisiert - gepulst. Bei einer Pulsfrequenz von 50 Hz werden die Veränderung der Sauerstoffspannung im fliessenden Blut nahezu linear wiedergegeben. Wegen der kurzen Aktivierungsdauer bleibt die Drift vergleichsweise gering (< 1,5 %/ 24 h). Die Flow-Abhängigkeit wird erst bei einer Fliessgeschwindigkeit unter 15 cm/s messbar (16, 120). Die Ansprechzeit beträgt nur 1 s. Trotz der günstigen Eigenschaften der Pulselektrode sind die aufwendige Elektronik des Systems und das schwierigere Eichverfahren der klinischen Anwendung hinderlich.

c Transcutane PO_2-Elektrode / HUCH, EBERHARD

Ebenfalls auf der polarografischen Bestimmung des Sauerstoffpartialdrucks beruht das von HUCH und EBERHARD beschriebene unblutige Verfahren der transcutanen ($tcPO_2$) PO_2-Messung auf der Epidermis der thermisch hyperämisierten Haut (53, 54, 80, 146). Das Messelement[+] besteht hierbei aus einer elektrisch auf 44 Grad Celsius thermostatisierten Silberanode sowie aus 3 Platinmikrokathoden (3, 56, 61).

Die Messwertgenauigkeit besonders im niedrigen PaO_2-Bereich ist bei dieser Methode gering. Beim Erwachsenen erfolgt in der Regel eine ca. 20 - 30 %ige Unterschätzung

[+]) - tc PO_2-Sensor, HOFFMANN-LA-ROCHE + Co AG, Basel, CH
- TCM-1-TC Sauerstoff-Monitor, RADIOMETER A/S, Kopenhagen, DK
- Oxetrode-$tcPO_2$, PFRIMMER + Co, Erlangen, BRD
- Transoxode, HELLIGE, Freiburg/DRÄGER, Lübeck, BRD

der arteriellen Werte aus den transcutan bestimmten P_{O_2}-Werten (66, 76, 86). Änderungen des Pa_{O_2} werden mit einer Latenzzeit von ca. 20 Sekunden von der Hautelektrode erfasst. In diese Grösse gehen die Kreislaufzeit und die Dicke der Epidermis als Diffusionsstrecke ein. Die deutliche Abhängigkeit des transcutanen Messwertes vom arteriellen Systemblutdruck bei Mitteldruckwerten unter 100 mmHg, die altersabhängig unterschiedlichen Sauerstoffgradienten der Haut sowie der ausgeprägte Einfluss des Messortes schränken die Einsatzmöglichkeiten dieses Verfahrens im anaesthesiologischen und besonders intensivmedizinischen Bereich stark ein (61, 68, 69, 83).

In der Perinatologie ist dagegen das transcutane P_{O_2}-Monitoring mit diesen Elektroden unumstritten (53, 56, 79, 80).

Die früher durch lange Einstellzeiten bedingten aufwendigen und zeitraubenden Eichvorbereitungen und Kalibrierungen werden bei neueren Messwertaufnehmern durch eine batteriegespeiste Stand-by-Polarisation weitgehend vereinfacht. Zur exakten Eichung ist aber ein mit Prüfgasen zweipunktgeeichtes Referenzgerät erforderlich.

2 SEVERINGHAUS-Elektrode / Kohlendioxidpartialdruck

Der Kohlendioxidpartialdruck direkt im Blut wird heute weitgehend mit der nach SEVERINGHAUS benannten P_{CO_2}-Elektrode[+] gemessen. Diese wurde von STOW und RANDALL (1954) eingeführt, von GERTZ und LOESCHKE (1958) und wesentlich von SEVERINGHAUS und BRADLEY (1958) weiterentwickelt und klinisch angewandt (64, 128, 143).

[+]) - P_{CO_2}-Elektrode, GENERAL ELECTRIC Comp., Wisconsin, U.S.A.
- Bitrode pH/P_{CO_2}, PFRIMMER + Co, Erlangen, BRD

Das System besteht im Prinzip aus einer Einstabmesskette für pH (Gaselektrode + Kalomel-Bezugselektrode), die mit einer für CO_2 selektiv durchlässigen Membran überzogen ist, wobei sich zwischen der Elektrode und der Membran eine verdünnte Bicarbonatlösung befindet. In dieser Bicarbonatlösung stellt sich der gleiche PCO_2 ein, wie in dem zu analysierenden Blut, das die Elektrode umströmt, so dass der pH-Wert des Elektrolyten im Steady-state als Mass für den P_{CO_2} auf der Innen- und Aussenseite der Membran dienen kann.

Zwischen der Output-Spannung der Elektrode und dem PCO_2 in der Blutprobe besteht dabei eine logarithmische Beziehung, die sich aus dem Verhältnis $PCO_2/pH_{Elektrolyt}$ nach folgenden Gleichungen ableiten lässt.

Es gelten

(13) $$pH = K - S \log P_{CO_2}$$

und nach der NERNST'schen Gleichung für die Beziehung zwischen $pH_{Elektrolyt}$ und Elektrodenpotential U

(14) $$U = K + 2{,}303\,(RT/F)pH,$$

wobei K als Konstante durch pK' und durch die Löslichkeit des Kohlendioxid bestimmt ist,

R =	8,315	J/mol °K	(Universale Gaskonstante)
F =	96500	C	(FARADAY'sche Konstante)
T =	273 + t	°K	(Absolute Temperatur)

S ist die physikalische Konstante, die nach Übereinkunft als = SLOPE = der P_{CO_2}-Elektrode bezeichnet wird (1, 41, 128). Sie beschreibt das Verhältnis der CO_2-Spannung zum pH-Wert des Elektrolyten und wurde von SEVERINGHAUS definiert als:

$$(15) \qquad S = - \triangle pH \; / \triangle \log P_{CO_2}$$

Bei der idealen P_{CO_2}-Elektrode beträgt S = -1,00. Dem P_{CO_2}-Sprung von 10 mm Hg entsprechen dann 61,5 mV als Output-Spannungsdifferenz bei 37 °C.

Aus den Gleichungen geht hervor, dass die Temperaturabhängigkeit dieser Elektroden nicht linear sein kann. Zur Reproduktion exakter Messwerte muss diese rechnerisch oder elektronisch über eine rektale Temperatursonde näherungsweise kompensiert werden. Bei Abkühlung wird die Eichkurve in den sauren Bereich verschoben, und die CO_2-Anzeige wird grösser. Als Näherung gilt 5 %/1 °C (110, 127).

Die Stabilität dieses Elektrodensystems weist einige bedeutsame Besonderheiten auf:
Bei niedrigen P_{CO_2}-Werten (< 40 mmHg) bleiben die abgelesenen Werte stabil und gut reproduzierbar. Bei höheren CO_2-Konzentrationen jedoch stabilisiert sich das Messergebnis nach ca. 3 Minuten kurzfristig (= early plateau =). Nach weiteren 3 Minuten kommt es zu einer negativen Drift, die nach ca. 30 Minuten in ein zweites Plateau (= late plateau =) übergeht. Vereinbarungsgemäss wird das = early plateau = zum Ablesepunkt bestimmt, weil hier die Messwerte mit dem geringsten Fehler gewonnen werden (42, 73, 97).

Eine ähnliche biphasische Antwort führt zu einem ausgeprägten Gedächtniseffekt (=memory=), der von dem der eigentlichen Messung vorausgehenden P_{CO_2}-Wert bestimmt wird, wenn die Elektrode diesem länger als 3 Minuten ausgesetzt war. Dieser Effekt wird von CR. SMITH (42) mit der räumlich und zeitlich unterschiedlichen Äquilibrierung des Messraumes um die Elektrodenspitze und der übrigen Elektrolytkammer interpretiert.

Vor und zwischen den Messungen müssen daher die meisten P_{CO_2}-Elektroden ständig einem Bezugsgas (CO_2-Anteil 4 Vol%) in einer thermostabilisierten Kammer ausgesetzt werden, was die routinemässige Handhabung des Systems erschwert.

Die von uns klinisch untersuchte intravasale P_{CO_2}-Katheterelektrode von GE[+] weist nach dem oben erwähnten Eichverfahren eine befriedigende Messgenauigkeit in vivo auf. In 180 Vergleichsmessungen betrug die mittlere Differenz bei einem mit dem Referenzgerät[++] in vitro bestimmten mittleren P_{CO_2}-Druck von 45 mmHg - 8,5 mm Hg mit einer SD von ± 6,14 mmHg (siehe Tabelle 2). Bei der kontinuierlichen Langzeitmessung haben wir eine positive Drift von im Mittel 15,9 mmHg ± 4,2 mmHg SD innerhalb der ersten 12 Stunden nach Eichung gefunden. Die Untersuchungen mit den neuen Kathetermodellen von GE[+] ergaben - 2,75 mmHg ± 3,02 mmHg SD Abweichung zur Referenzmethode und eine positive Drift von ± 3,9 mmHg ± 3,1 mmHg SD in 12 Stunden (40, 108).

Obwohl die Einstellzeit (90%) dieser Elektroden im Mittel 67 s ± 12 s SD beträgt, werden Änderungen der alveolären Ventila-

[+]) GENERAL ELECTRIC, Wisconsin, U.S.A.

[++]) CORNING Blutgas-Computer 175, Fa. IMA, Giessen, BRD

[+++]) Dual-function pH/P_{CO_2} SENSOR, GE No 192, GENERAL ELECTRIC, Wisconsin, U.S.A.

tion mit zeitlicher Versetzung für die intensivmedizinischen Fragestellungen vertretbar wiedergegeben.

Die klinische Anwendung der P_{CO_2}-Elektrode von GE über das relativ rigide Insertionsbesteck und eine Teflonkanüle (gauge 16) wird durch eine im Vergleich hohe Rate (28%) der Gefässkomplikationen (A. radialis und A. femoralis) belastet (136).

Hinzu kommt, dass zur Verhinderung der Fibrinablagerungen auf der Elektrodenmembran (= fibrin clots =) eine lokale Dauerperfusion mit heparinisertem Kochsalz erforderlich ist (mindestens 500 I.E. Heparin/500 ml 0,9% NaCl/24 h). Eine einwandfreie Messung würde die technisch aufwendige Thermostatisierung des Perfusionsmediums und des Spülsystems auf die jeweilige Körpertemperatur des Patienten voraussetzen. Die kurzzeitige Perfusion mit zimmerwarmer Lösung führt zur Messwertverfälschung.

Das früher aufwendige und zeitraubende Eichverfahren ist bei den neueren P_{CO_2}-Elektroden wesentlich vereinfacht worden, bedarf aber ebenfalls eines zweipunktgeeichten Referenzgerätes.

Bei einem anderen, von VAN KEMPEN und KREUZER (85) neu entwickelten Messverfahren wird der P_{CO_2} über die Veränderung der Leitfähigkeit einer Platin-Konduktivitätszelle gemessen, die über einen Doppellumenkatheter in das Gefäss eingebracht und mit destilliertem Wasser kontinuierlich gespült wird. Die hohe Genauigkeit von $\pm$ 0,5 mmHg und kurze Antwortzeit (90%) von 10 s sind sehr vielversprechend. Klinische Erfahrungen mit diesem Messsystem liegen bis heute noch nicht vor.

3 Gaschromatografie

Die Möglichkeit der gaschromatografischen intravasalen Blutgasanalyse wurde von MASSARO und Mitarbeitern (1976) untersucht (99). Bei diesem System diffundieren die im Blut gelösten Gase Sauerstoff und Kohlendioxid durch eine gaspermeable Membran eines intravasalen Messkatheters, der über eine 18-gauge Kanüle in die A. brachialis eingelegt ist. Die Gase werden über eine Verbindungskanüle in den am Patientenbett stehenden Gaschromatografen[+] abgesaugt, nach dem Prinzip der Gas-Adsorption in Trennsäulen entsprechend ihrer unterschiedlichen Retentionszeiten in der Trennphase qualifiziert und ihre Partialdrucke alle vier Minuten bestimmt und ausgedruckt.

Der doppellumige Katheter bildet im Blutstrom gewissermassen eine Schleife, die mit Helium angefüllt ist. In ca. 3,5 Minuten äquilibrieren sich die Blutgase in das Helium. Die eigentliche Partialdruckmessung nach Abzug der Probe in das Gerät braucht 30 s.

Die semipermeable Membran aus Dimethylsilicon ist zur Vermeidung von Fibrinablagerungen nach dem TDMAC-Verfahren[++] langzeitheparinisiert.

Streng genommen, ist die intravasale Blutgaschromatografie mit einer Messperiodendauer von 4 Minuten eine diskontinuierliche Methode (151).

[+]) SENTORR Blood Gas Analyzer, Ohio Medical Products Inc., Ohio, U.S.A.

[++]) TDMAC, siehe Seite 12 .

Die vorliegenden klinischen Untersuchungen (bei koronarchirurgischen Patienten)(15, 103) zeigen für Pa_{O_2} im Vergleich zur polarografischen Messung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die gaschromatografischen P_{CO_2}-Werte liegen zwar statistisch signifikant höher als die Referenz - im Mittel um 2,4 mmHg - was in dieser Grössenordnung jedoch für die Klinik ohne Bedeutung bleibt.

Die Komplikationsrate von seiten des intravasalen Messkatheters - Infektionen, Gefässverschlüsse - liegt vergleichsweise hoch und wird mit dem Applikationsort in der A. brachialis interpretiert (Komplikationsrate 24%).

4 Mikrokalorimetrie und Mikrokoulometrie

Die Messung der spezifischen Wärmekapazität und Wärmeleitfähigkeit von Gasen dient bei dem von VUREK entwickelten mikrokalorimetrischen Verfahren der quantitativen Kohlendioxidbestimmung (150). Die an gleicher Stelle beschriebene sogenannte mikrokoulometrischen Sauerstoffpartialdruckmessung bietet gleichfalls eine hohe Messgenauigkeit und Stabilität. Beide Verfahren scheinen jedoch bei Bedarf auch nur kleiner Probenmengen als Durchflussmessungen für die kontinuierliche Langzeitüberwachung der arteriellen Blutgase nicht geeignet (139).

Tabelle 2 a: Systemdaten verschiedener Methoden der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse (P_{O_2})

In Klammern stehen die angegebenen Literaturstellen

Sauerstoffpartialdruck

Elektrodentyp Hersteller	Messwertgenauigkeit Korrelationskoeffizient[1]	Einstellzeit (=90%, s)	Stabilität (Drift in %/24h)	Bemerkungen
P_{O_2}-Elektrode BECKMAN	r = 0,91 (138)	7,2 ± 1,3 (138)	52 (138)	- Kurze Einstellzeit, ausreichende Messwertgenauigkeit, geringe Stabilität, hohe Temperaturabhängigkeit, aufwendiges Eichverfahren, schnelle "Alterung", Interferenz.
P_{O_2}-Elektrode SEARLE	r = 0,92 (126)	4 (126)	82 (126)	- Sehr kurze Einstellzeit, ausreichende Messwertgenauigkeit, hohe Drift, sonst wie BECKMAN-Elektrode.
P_{O_2}-Elektrode IBC/BENTLEY	r = 0,95 (66) r = 0,94 (138) r = 0,97 (81)	60 bis 100 (66) 80 ± 12 (138)	18 (138)	- Gute Langzeitkonstanz, gute Messwertgenauigkeit, gute Stabilität, geringe Temperaturabhängigkeit, aufwendiges Eichverfahren, Interferenz.

[1] Korrelation mit In-vitro-Methoden. Für das Massenspektrometer gilt die Korrelation mit Prüfgasen.

Tabelle 2 b: Systemdaten verschiedener Methoden der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse (P_{O_2})
In Klammern stehen die angegebenen Literaturstellen

Sauerstoffpartialdruck

Elektrodentyp Hersteller	Messwertgenauigkeit Korrelationskoeffizient [1]	Einstellzeit (=90%, s)	Stabilität (Drift in %/24 h)	Bemerkungen
P_{O_2}-Sensor HOFFMANN-LA ROCHE	r = 0,99 (55) r = 0,97 (146)	60 (55) 100 (102)	23 (146) 5 (102)	- Sehr gute Messwertgenauigkeit, gute Langzeitkonstanz, hohe Temperaturabhängigkeit, Eichung mit Referenzsystem, Interferenz, relativ einfache Handhabung.
Transcutane P_{O_2}-Elektrode DRAEGER, HELLIGE	r_1 = 0,90 (146) r_2 = 0,72 (146)	180 (146)	50 (146)	- Indirekte Pa_{O_2}-Messung, unterschiedliche Messwertgenauigkeit (r_1 = Pa_{O_2} 50 - 500 mmHg, r_2 = Pa_{O_2} 50 - 100 mmHg), Abhängigkeit vom mittleren BD und Messort, Perinatalmedizin.
Gaschromatografie SENTOR R	r = 0,98 (121)	60 (121)	8 (121)	- Diskontinuierliches Verfahren (Periodendauer 4 min), sehr gute Messwertgenauigkeit, gute Stabilität, einfache Eichung, Helium als Trägergas erforderlich.

[1] Korrelation mit In-vitro-Methoden. Für das Massenspektrometer gilt die Korrelation mit Prüfgasen.

Tabelle 2 c: Systemdaten verschiedener Methoden der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse (P_{O_2})

In Klammern stehen die angegebenen Literaturstellen

Sauerstoffpartialdruck

Elektrodentyp Hersteller	Messwertgenauigkeit Korrelationskoeffizient[1]	Einstellzeit (=90%, s)	Stabilität (Drift in %/24 h)	Bemerkungen
Massenspektrometer PERKIN-ELMER				- Sehr gute Messwertgenauigkeit, sehr gute Stabilität, exakte Eichung mit Prüfgasen, gleichzeitige Messung von P_{O_2} und P_{CO_2}
- Spectra Cath	r = 0,998	55,4 ± 6,3 60 (38)	3,6 5 (38)	- Sehr gute Langzeitkonstanz, geringe Temperaturabhängigkeit, geringer Aussendurchmesser, einfache sterile Eichung.
- SRI-Katheter	r = 0,97 (25)	25 (25)	1,5 (25)	- Kurze Einstellzeit, sehr gute Stabilität in den ersten 24 Stunden, dann starke Beeinflussung durch fibrin clots, "Alterung" der Membran.

[1] Korrelation mit In-vitro-Methoden. Für das Massenspektrometer gilt die Korrelation mit Prüfgasen.

Tabelle 2 d: Systemdaten verschiedener Methoden der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse (P_{CO_2})
In Klammern stehen die angegebenen Literaturstellen

Kohlendioxidpartialdruck

Elektrodentyp Hersteller	Messwertgenauigkeit Korrelationskoeffizient[1]	Einstellzeit (=90%, s)	Stabilität (Drift in %/24 h)	Bemerkungen
P_{CO_2}-Katheterelektrode GENERAL ELECTRIC	r = 0,93 r = 0,94 (138) r = 0,96 (119)	80,4 ± 16,3 67 +12 (138)	22 15 (138)	- Gute Stabilität in den ersten 48 Stunden, dann starker Einfluss von fibrin clots, hohe Temperaturabhängigkeit, ausreichende Messwertgenauigkeit, aufwendiges Eichverfahren.
Bitrode pH/P_{CO_2} PFRIMMER	r = 0,97	60	10	- Werte nach Herstellerangaben; Möglichkeit der kontinuierlichen Erfassung des Säure-Basen-Status.
Gaschromatografie SENTOR R	r = 0,98 (121)	60 (121)	8 (121)	- Gleichzeitige Messung von P_{O_2} und P_{CO_2}, sonst wie in Tab. 2b.

[1]) Korrelation mit In-vitro-Methoden. Für das Massenspektrometer gilt die Korrelation mit Prüfgasen.

Tabelle 2e: Systemdaten verschiedener Methoden der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse (PCO_2)

In Klammern stehen die angegebenen Literaturstellen

Kohlendioxidpartialdruck

Elektrodentyp Hersteller	Messwertgenauigkeit Korrelationskoeffizient	Einstellzeit (=90%, s)	Stabilität (Drift in %/24 h)	Bemerkungen
Massenspektrometer PERKIN-ELMER				- Wie in Tabelle 2c.
- Spectra Cath	r = 0,987	87,3 ± 7,2 104 (38)	4,1 5 (38)	- Sehr gute Messwertgenauigkeit, sehr gute Langzeitkonstanz, geringe Temperaturabhängigkeit, sonst wie Tabelle 2c.
- SRI-Katheter	r = 0,95 (25)	25 (25)	1,5 (25)	- Gute Messwertgenauigkeit, kurze Einstellzeit, sehr gute Stabilität in den ersten 24 Stunden, dann starke Beeinflussung durch fibrin clots, "Alterung" der Membran.

1) Siehe Tabelle 2 a,b,c.

III Massenspektrometrische Blutgasanalyse

Das zu Beginn dieses Jahrhunderts von J.J.THOMPSON entwickelte Prinzip der Massenspektrometrie wurde zuerst von ROBERTSON, WEST und FOWLER zur quantitativen Analyse der Atemgase in die Lungenphysiologie eingeführt (31, 58, 59, 119, 157). WOLDRING et. al. gelang es mit einem speziell entwickelten Katheter die Blutgaspartialdrucke intravasal am Tier zu messen und somit den Anwendungsbereich dieser Messtechnik entscheidend zu erweitern (75, 152, 153).

Die von BRANTIGAN entwickelten Messkatheter mit Membranen aus Silastic und Teflon ermöglichten schliesslich die klinische Anwendung der kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse mit dem Massenspektrometer (25, 26, 29, 30).

1 Die Empfindlichkeit des Massenspektrometers liegt bei 10^{-11} bis 10^{-13} mmHg und ist darin den anderen beschriebenen Methoden weit überlegen. Setzt man die Empfindlichkeit in Beziehung zum Totaldruck im Analysator, so resultiert daraus eine Nachweisgrenze von 10^{-3} bis 10^{-6} Prozent im angesaugten Gasgemisch. Dies wird dann bedeutsam, wenn neben der Analyse von Aten- und Blutgasen Isotope und Spurengase nachgewiesen werden müssen.

2 Die hohe Selektivität bei der Analyse massengleicher Gase wird über den äusserst empfindlichen qualitativen und quantitativen Nachweis der gleichzeitig auftretenden und für die Gase spezifischen Radikale und Isotope erreicht. Die sogenannte Querempfindlichkeit dieser Methode ist gering und ermöglicht die exakte Analyse von komplexen Gasgemischen.

3 Die Genauigkeit und Linearität der massenspektrometrischen Messungen in der vorgelegten Untersuchung werden im Vergleich mit den entsprechenden Werten aus der Literatur von den übrigen kontinuierlichen Messmethoden nicht erreicht (siehe Tabelle 2, Seite 84)(28, 90).

4 Die sich entsprechenden, aber in unterschiedlichen Medien ungleichen massenspektrometrischen Messergebnisse verhalten sich im physiologisch relevanten Bereich beim Teflonkatheter im Gegensatz zum Silastickatheter (95) zueinander linear. Mit dem bekannten Gas-Blut-Korrekturfaktor lässt sich dieser Fehler elektronisch kompensieren. Dadurch wird die klinisch vorteilhafte Zwei-Punkt-Eichung des Messkatheters mit Prüfgasen möglich. Eine, wie für die meisten P_{O_2}-Sensoren notwendige Referenzmethode ist nicht erforderlich.

5 Die ermittelte Antwortzeit mit dem Teflonkatheter (für P_{O_2} 140 s und für P_{CO_2} 190 s) liegt deutlich über der von Silasticmembran-Kathetern (für P_{O_2} und P_{CO_2} 60 s; (46, 113, 131)), die wie die schnellsten polarografischen Elektroden (z.B. SEARLE-P_{O_2}-Elektrode, Antwortzeit 10 s; (138)) sogar die atemzyklusabhängigen Schwankungen des Partialdrucks erfassen.

Für die klinische Überwachung sind die Antwortzeit des Teflonkatheters ausreichend und ihre Linearität über den gesamten Messbereich im Unterschied zur Polarografie bedeutsamer.

6 Ein wesentliches Kriterium bei der klinischen Langzeitmessung ist die Stabilität des Messsystems. In dieser Hinsicht ist die Massenspektrometrie mit dem Teflonkatheter mit einer mittleren Drift

von 3,6%/24 h für P_{O_2} und 4,1%/24 h für P_{CO_2} äusserst günstig. Da sich die Drift jedoch nicht linear verändert, ist eine tägliche Referenzeichung zu empfehlen. Noch grössere Stabilität (mittlere Drift für P_{O_2} und P_{CO_2} 1,5%/24 h) weist nur in den ersten 24 Stunden der heparinisierte Silastickatheter auf (25, 131).

Die im Vergleich hohen Driftraten der Elektroden (z.B. HOFMANN-LA-ROCHE-P_{O_2}-Sensor: Drift 1,5%h, Nacheichung in Abständen von 8 Stunden (67)) werden primär durch die systemspezifischen elektrochemischen Veränderungen in den Messzellen verursacht.

7 Die flowabhängige Depression ist für P_{O_2} bei einer Strömungsgeschwindigkeit unter 20 cm/s und für P_{CO_2} unter 12 cm/s nachweisbar. Im gesamten physiologischen Bereich der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit (30 - 40 cm/s (33)) bleibt die Messung unbeeinflusst. Dagegen wird die Analyse mit dem Silastickatheter für P_{O_2} schon ab einer Geschwindigkeit von 35 cm/s flowabhängig (107).

8 Nur im stehenden Blut wird die P_{O_2}-Messung von der Haemoglobinkonzentration beeinflusst: Sauerstoff ist im Blut nicht frei beweglich wie die nur physikalisch gelösten Gase, sondern verhält sich gemäss seiner nichtlinearen Dissoziationskurve in Abhängigkeit von Haemoglobinkonzentration, Temperatur u.s.w. An der Diffusionsmembran erfolgt der Nachschub der Sauerstoffmoleküle demnach nicht proportional dem Druckgradienten zwischen Innen- und Aussenseite. Die Messung ergibt in diesem Falle nicht den Partialdruck, sondern den O_2-Content. Nur im fliessenden Blut werden die durch die Membran abwandernden O_2-Moleküle gleichmässig durch neue aus

dem Blutstrom ersetzt. Der P_{O_2}-Partialdruck kann bei der Messung mit intravasalen Kathetern nur in fliessendem Blut erfasst werden.

9 Das Massenspektrometer allein ermöglicht die simultane kontinuierliche Messung von Pa_{O_2} und Pa_{CO_2} über nur einen Katheter. Gleichzeitig erlaubt es die auf Narkose- und Diagnosegase ausdehnbare Atemgasanalyse, sowie die Gasanalyse im Gewebe (tissue tension)(27, 48, 51, 154).

10 Das beschriebene Kathetersystem kann im Hinblick auf die Sterilität einfach und sicher mit Eichgasen kalibriert werden.

11 Nach den dargestellten klinischen Erfahrungen kann die intravasale Blutgasanalyse als Langzeitmessung nur mit dem kurzen Kathetersystem (Spectra Cath. 4 S 20) in der A. radialis als Messort empfohlen werden. Hier kann der Katheter bei Beachtung aller Kautelen gefahrlos placiert, sicher fixiert und leicht gepflegt werden. Intravasale Verletzungen und technische Artefakte, die die Messung mit dem längeren System (Spectra Cath. 8 S 2017) in der A. femoralis und A. brachialis im wesentlichen limitieren, werden vermieden, wenn sich der Katheter bei Bewegungen des Patienten nicht relativ zum Gefäss verschieben kann.

Infektionen - um die Punktionsstelle begrenzt - waren selten und ohne klinische Bedeutung.

12 Als Komplikationen der intraarteriellen Messung stehen der Initialspasmus und die Thrombosierung der Radialarterie im Vordergrund. Die initiale Gefässkonstriktion wird in unterschiedlicher Ausprägung relativ häufig beobachtet und bleibt in den meisten Fällen reversibel (11, 123). In der Frühphase verursacht sie am häufigsten den Abbruch der Messung.

Die entscheidende Komplikation der Langzeitmessung ist die Gefässokklusion durch Thrombenbildung. Die vorliegenden Ergebnisse sind diesbezüglich im Vergleich mit den Angaben etlicher Autoren für verschiedene Kathetersysteme deutlich günstiger (25, 52, 62).

Der ausschlaggebende Vorteil, auch gegenüber dem heparinisierten Silastickatheter liegt in der konstruktionsbedingt günstigen Dimensionierung des Messkatheters (20-gauge, erforderliche Einführungskanüle 18-gauge) und in der Verwendung von Teflon, das die intravasale Gerinnung nicht wie andere Materialien beeinflusst (12, 13, 14).

Die Gefahr der thromboembolischen Komplikation besteht bei der Messung in der Radialarterie nicht.

Die Kanülen müssen gegen versehentliche intraarterielle Injektionen und gegen Undichtigkeiten an den Verbindungsstükken gesichert werden.

IV Indikation

Die Indikation zur kontinuierlichen intravasalen Blutgasanalyse liegt in der Erfordernis der kontinuierlichen Überwachung der pulmonalen Funktion mit der Möglichkeit der Verlaufsbeobachtung, = predictive monitoring =, bei allen Formen der respiratorischen Insuffizienz. Bei Beachtung der beherrschbaren Risiken bleibt diese universale Messmethode der Anaesthesie und Intensivmedizin vorbehalten.

F ZUSAMMENFASSUNG

1 In der vorliegenden Studie wird eine Übersicht über die physikalischen und technischen Grundlagen der Messung von Blut- und Atemgasen mit dem medizinischen Massenspektrometer (PERKIN-ELMER MGA 1100) und einem neu entwickelten Teflonkathetersystem (SPECTRA CATH, SORENSON) zur intravasalen Anwendung beim Patienten gegeben.

2 Mit einer speziell dafür hergestellten Prüfkammer wurden die spezifischen Systemdaten dieser Messmethode emittelt.
So ergaben sich für die Messwertgenauigkeit im Vergleich mit Eichgasen als Regressionsgleichung für

P_{O_2} $y = 0,73 + 0,92\,x$
$r = 0,998$

P_{CO_2} $y = 0,183 + 0,89\,x$
$r = 0,987$

für die Antwortzeit

P_{O_2} 138 ± 5 s

P_{CO_2} 188 ± 7 s

für die Stabilität (Drift %/24 h)

P_{O_2} 3,6

P_{CO_2} 4,1

für die Flowabhängigkeit (Strömungsgeschwindigkeit v des Mediums am Messort)

P_{O_2} $v < 20$ cm/s

P_{CO_2} $v < 12$ cm/s

3 Im Vergleich mit den bisher gebräuchlichen elektrochemischen Verfahren (CLARK, SEVERINGHAUS) erwies sich die massenspektrometrische Blutgasanalyse in Bezug auf Genauigkeit, Linearität und Stabilität der Messwerte eindeutig überlegen. Eine Beeinflussung der Messergebnisse durch Haemoglobinkonzentration und Interferenz konnte ausgeschlossen werden.

4 Bei insgesamt 97 klinischen Untersuchungen bei 86 Patienten erwies sich die A. radialis als der geeignetste intravasale Zugangsort, insbesonders für die Langzeitmessung (> 2 Tage). Die Katheterverweildauer betrug durchschnittlich 87,4 Stunden, maximal 168 Stunden.

Als zeitlich limitierende Faktoren traten Undichtigkeit im Messsystem und Auflagerungen (fibrin clots) auf der Kathetermembran in 8,5 % der Fälle auf. Darüber hinaus musste in 23,5 % der intravasale Katheter wegen Gefässspasmen bzw. Thrombenbildung entfernt werden, wobei jedoch ein bleibender Gefässverschluss nicht beobachtet wurde.

5 Das untersuchte Kathetersystem kann einfach und sicher unter sterilen Bedingungen geeicht werden. Ein Alterungseffekt, wie bei elektrochemischen Elektroden oder bei Silastic-Kathetern wurde nicht beobachtet.

6 Die massenspektrometrische Atem- und Blutgasalanyse war uneingeschränkt während der Narkose möglich. Die Anwesenheit von Narkosegasen (Halothan, Enfluran, Lachgas) führte nicht zur Messwertverfälschung durch Querempfindlichkeit oder Interferenz, wie sie beim polarografischen Verfahren beobachtet werden kann.

7 Die Blutgasanalyse (PO_2, PCO_2) erfolgte simultan mit nur einem Katheter. Gleichzeitig ermöglichte das Massenspektrometer die auf Narkose- undDiagnosegase ausdehnbare Atemgasanalyse.

8 Gerade bei der Langzeitüberwachung im Rahmen der Intensivmedizin erwies sich das Verfahren wegen seiner hohen Messwertstabilität und einfachen Handhabung als besonders geeignet.

9 Anhand von Einzelbeispielen konnte die klinische Bedeutung dieser kontinuierlichen Überwachungsmethode gezeigt werden : Sie ermöglicht die schnelle Beurteilung des Trends von Veränderungen, die Steuerung der Therapie und die exakte Verlaufskontrolle im Sinne eines =predictive monitoring=.

G LITERATUR

1 ALBERS, C.: Analyse von Gasen in Flüssigkeiten in KOENIG, W.: Klinisch-physiologische Untersuchungsmethoden, Thieme, Stuttgart (1972)

2 AL-DIAIDY, W., S.J.SKEATES, D.W.HILL, J.TINKER: The use of transcutaneous oxygen elektrodes in intensive therapy. Intens. Care Med. 3, 35 (1977)

3 ALLEN, E.V.: Thromboangiitis obliterans: Methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. Am. J. Med. Sci. 178, 237 (1929)

4 AYRES, S.M.: Use of mass spectrometry for evaluation of respiratory function in the critically ill patient. Crit. Care Med. 4, 219 (1976)

5 AYRES, S.M.: Analysis of ventilation and performance abnormalities by washout in alveolar air and arterial blood continuous measurement of inert gas. Crit. Care Med. 4, 261 (1976)

6 BARGETON, D.: Bedeutung und Grenzen der Respirations-Massenspektrometrie in: MUYSERS, K., U. SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

7 BATES, M.L., A. FEINGOLD, M.I.GOLD: The effects of anesthetics on an in-vivo oxygen electrode. Am. J. Clin. Pathol., 64, 448 (1975)

8 BAUM, M., H. BENZER, R. KUDER, K. STEINBEREITHNER: Künstliche Beatmung in: KUDER, R., K. STEINBEREITHNER: Intensivstation, Intensivpflege, Intensivtherapie, Thieme, Stuttgart (1972)

9 BAUM, M., J.A.RICHTER, D.SCHMID, N. MENDLER: Die Überwachung der pulmonalen Funktion beatmeter Patienten. Herz 2, 473 (1977)

10 BECKMANN, W., M.H.SEIDER: Gasdurchlässigkeit von gummielastischen Werkstoffen. Kolloid-Z., 220, 97 (1967)

11 BEDFORD, R.F., H.WOLLMAN: Complications of percutaneous radial artery cannulation: an objective prospective study in man. Anesthesiology 38, 228 (1973)

12 BEDFORD, R.F.: Percutaneous radial-artery cannulation - increased safety using Teflon catheters. Anesthesiology 42, 219 (1975)

13 BEDFORD, R.F.: Radial arterial function following percutaneous cannulation with 18- and 20-gauge catheters. Anesthesiology 47, 37 (1977)

14 BEDFORD, R.F.: Long-term radial artery cannulation: effects on subsequent vessel function. Crit. Care Med. 6, 64 (1978)

15 BEHRENS-TEPPER, J., T.A.MASSARO, S.J.UPDIKE, J. D.FOLTS: Non-polarographic blood gas analysis. II. In vivo evaluation of gas chromatograph system. Biomath. Med. Dev., Art. Org., 5, 3 (1977)

16 BERAN, A.V., G.Y.SHIGEZAWA, D.A.WHITESIDE, H. N.YEUNG, R.F.HUXTABLE : In vitro evaluations of monopolar intravascular oxygen sensors. J. Appl. Physiol. 44 (6), 969 (1978)

17 BERK, J.L.: Handbook of critical care. Little Brown, Boston (1976)

18 BESTE, K.-W.: Diffusionsprozesse an künstlichen Membranen und massenspektrometrischer Nachweis. Biomedizinische Technik 19, 234 (1974)

19 BESTE, K.-W., G.HELLIGE, I.HENSEL, H.-D.SCHENK, H.J.BRETSCHNEIDER: Blood gas analysis with a mass spectrometer membrane inlet system. Pneumonologie 151, 294 (1975)

20 BESTE, K.-W., G.HELLIGE, I.HENSEL, H.-D.SCHENK, H.J.BRETSCHNEIDER: Messung von Blutgaspartialdrucken in vivo mit einer Massenspektrometer-Sonde im blutdurchströmten Gefäss. Biomed. Techn. 21, 86 (1976)

21 BESTE, K.-W., H.DUCHANOVA, G.HELLIGE, H.PRENN-SCHUETZ-SCHUTZENAU, H.VENNEBUSCH, H.J.BRETSCHNEIDER: Quadrupole mass filtering for registration of blood gas partial pressures. Pfluegers Arch. 365, 249 (1976)

22 BIRD, B.D., J.WILLIAMS, J.G.WHITWAM: The blood gas factor: A comparison of three different oxygen electrodes. Brit. J. Anaesth. 46, 249 (1974)

23 BLACKBURN, J.P.: What ist new in blood-gas analysis? Brit.J. Anaesth. 50, 51 (1978)

24 BLAISDELL, F.W.: Pathophysiology of the respiratory distress syndrome. Arch. Surg. Chicago 108, 44 (1974)

25 BRANTIGAN, J.W., V.L.GOTT, M.L.VESTAL, G.J.FERGUSSON, W.H.JOHNSTON: A nonthrombogenic diffusion membrane for continuous in vivo measurement of blood gases by mass spectrometry. J. Appl. Physiol. 28, 375 (1970)

26 BRANTIGAN, J.W., V.L.GOTT, M.N.MARTZ: A Teflon membrane for measurement of blood and intramyocardial gas tensions by mass spectroscopy. J. Appl. Physiol. 32 (2), 276 (1972)

27 BRANTIGAN, J.W., E.C.ZIEGLER, K.M.HYNES, T.J. MIYAZAWA, A.M.SMITH: Tissue gases during hypovolemic shock. J. Appl. Physiol. 37, 117 (1974)

28 BRANTIGAN, J.W.: Accuracy of clinical blood gas measurements. JAMA 229, 1723 (1974)

29 BRANTIGAN, J.W., K.L.DUNN, D.ALBO: A clinical catheter for continuous blood gas measurement by mass spectrometry. J. Appl. Physiol. 40 (3), 443 (1976)

30 BRANTIGAN, J.W.: Catheters for continuous in vivo blood and tissue gas monitoring. Crit. C. Med. 4 (5), 239 (1976)

31 BRION, C.E., W.B.STEWARD: Mass spectrometric analysis of oxygen. Nature 217, 946 (1968)

32 BUDZIKIEWICZ, H.: Massenspektrometrie. Verlag Chemie, Weinheim 1972

33 BURTON, A.C.: Hemodynamics and the physics of the circulation. in RUCH, TH.C., H.D.PATTON: Physiology and Biophysics. SAUNDERS, Philadelphia and London (1965)

34 CAMERON, A.E., D.F.EGGERS: Flugzeitmassenspektrometer = Velocitron =. Rev. Sci. Instr. 19, 605 (1948)

35 CLARK, L.C., R.WOLF, D.GRANGER, Z.TAYLOR: Continuous recording of blood oxygen tension by polarography. J. Appl. Physiol. 6, 189 (1953)

36 CLARK, L.C.: Monitor and control of blood and tissue oxygen tension. Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs 2, 41 (1956)

37 CLIFFE, P.: Potentialities of computers in medicine. Proc. Roy. Soc. Med. 60, 754 (1967)

38 COMROE jr., J.H., R.E.FORSTER, A.B.DUBOIS, W.A. BRISCOE, E.CARLSEN: Die Lunge. 2. Auflage, S. 125 - 143, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972

39 CONWAY, M., G.M.DURBIN, D.INGRAM, N.McINTOSH, D.PARKER, E.O.R.REYNOLDS, L.P.SOUTTER: Continuous monitoring of arterial oxygen tension using a catheter-tip polarographic electrode in infants. Pediatrics 57, 244 (1976)

40 COON, R.L., N.C.J.LAI, J.P.KAMPINE: Evaluation of a dual-function pH and PCO_2 in vivo sensor. J. Appl. Physiol. Vol 40, No 4, 625 (1976)

41 CRAMPTON-SMITH, A., C.E.W.HAHN: Electrodes for the measurement of oxygen and carbon dioxide tensions. Br. J. Anaesth., 41, 731 (1969)

42 CRAMPTON-SMITH, A., C.E.W.HAHN: Studies with the "Severinghaus" PCO_2 Electrode. I: Electrode stability, Memory and S Plots. Br. J. Anaesth., 47, 553 (1975)

43 CRAWFORD Mc ASLAN, T.: Automated respiratory gas monitoring of critically injuredpatients. Crit. Care Med. 4, 255 (1976)

44 CROW, E.L., F.A.DAVIES, M.W.MAXFIELD: = Statistics Manual =. DOVER, New York (1960)

45 DAHNERS, H.W.: Ionenerzeugung und Massendispersion. In: MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

46 DARDIK, H., I.DARDIK, H.LAUFMAN: On-line in vivo measurement of partial pressure of oxygen and carbon dioxide of blood, tissues and respired air by mass spectrometry. Surg. Gyn. Obst. 131, 1157 (1970)

47 DELGMANN, L.: Einlasssysteme für massenspektrometrische Analysen in der Medizin. In: MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

48 DELPY, D., D.PARKER: Transcutaneous measurement of arterial blood-gas tensions by mass spectrometry. LANCET 18, 1016 (1975)

49 DEMPSTER, A.J.: Erzeugung von Ionen durch Elektronenstoss. Physiol. Rev. 18, 415 (1921)

50 DENT, J.G., K.J.NETTER: Errors in oxygen tension measurements caused by halothane. Br. J. Anaesth. 48, 295 (1976)

51 DONOVAN, W.E., B.MYERS: Measurement of tissue gas levels with a mass spectrometer. Adv. Exp. Med. Biol. 37/1, 67 (1976)

52 DOWNS, J.B., A.D.RACKSTEIN, E.F.KLEIN: Hazards of radial artery catheterization. Anesthesiology 38, 287 (1973)

53 EBERHARD, P., W.MINDT, F.JANN, K.HAMMACHER: Oxygen monitoring of new borns by skin elektrodes. In: BRULEY and BICHER: Oxygen transport to tissue. Advances in experimental medicine and biology. Vol 37 B, 1097, Plenum Press, New York (1973)

54 EBERHARD, P., K.HAMMACHER, W.MINDT: Methode zur kutanen Messung des Sauerstoffpartialdruckes. Biomed. Techn. 18, 212 (1973)

55 EBERHARD, P.: A disposable catheter sensor for the continuous monitoring of intravascular oxygen tension. Proc. 1 st BIOCAPT Paris, 2, 57 (1975)

56 EBERHARD, P., W.MINDT, F.KREUZER: Cutaneous Oxygen Monitoring in the Newborn. Paediatrician 5, 335 (1976)

57 EGGSTEIN, M., H.M.LIEBICH, W.STEIN: Moderne Labormethoden: Kombinierte Gaschromatographie - Massenspektrometrie. Diagnostik und Intensivtherapie 7, 5 (1977)

58 FOWLER, K.T., P.HUGH-JONES: Mass spectrometry applied to clinical practice and research. Brit. J. Med. 1, 1205 (1957)

59 FOWLER, K.T.: A mass spectrometer for rapid and continuous analysis of gas mixtures in respiratory research. Thesis, London (1957)

60 FOWLER, K.T.: The respiratory mass spectrometer. Phys. Med. Biol. 14, 185 (1969)

61 FRIIS-HANSEN, B.: Transcutaneous measurement of arterial blood oxygen tension with a new electrode. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, 31 (1977)

62 GARDNER, R.M., R.SCHWARTZ, H.C.WONG: Percutaneous indwelling radial-artery catheters for monitoring cardiovascular function. Prospective study of the risk of thrombosis and infection. New Engl. J. Med. 290, 1227 (1974)

63 GEISLER, L.S., H.D.ROST: Hyperkapnie. Pathophysiologie, Klinik und Therapie der CO_2-Retention. Thieme, Stuttgart (1972)

64 GERTZ, K.H., H.H.LOESCHKE: Elektrode zur Bestimmung des CO_2-Druckes. Naturwissenschaften 45, 160 (1958)

65 GLASER, R.: Einführung in die Biophysik. Fischer Verlag, Jena (1971)

66 GOECKENJAN, G., K.STRASSER: Limitierende Faktoren der kontinuierlichen transkutanen P_{O_2}-Überwachung bei erwachsenen Intensivpatienten. 9. Gem. Tagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin, Linz 15.-17.September 1977

67 GOECKENJAHN, P.SCHNEIDER, J.HEIDENREICH: Kontinuierliche P_{O_2}-Überwachung mittels intravasaler Sauerstoffelektroden. Dtsch. med. Wschr. 101, 1597 (1976)

68 GØTHGEN, I., E.JACOBSEN: Transcutaneous Oxygen Tension Measurement I. Age Variation and Reproducility. Acta Anaesth. Scand. Suppl. 67, 66 (1978)

69 GØTHGEN, I., E.JACOBSEN: Transcutaneous Oxygen Tension Measurement II. The Influence of Halothane and Hypotension. Acta Anaesth. Scand. 67, 71 (1978)

70 GRØNLUND, J.: Low Consumption Mass Spectrometer Inlet System for Respiratory Measurements. Acta Anaesth. Scand. 22, 480 (1978)

71 GRODE, G.A., S.J.ANDERSON, R.D.FALB: Nonthrombogenic materials via a simple coating process. Trans. Am. Soc. Artifical Internal Organs 15, 1 (1969)

72 HAHN, C.E.W., A.DAVIS, W.J.ALBERY: Electrochemical improvement of the performance of P_{O_2} electrodes. Respir. Physiol. 25, 109 (1975)

73 HAHN, C.E.W., A.CRAMPTON-SMITH: Studies with the =Severinghaus= Electrode. II: CO_2 measurement using a single control analyser. Br. J. Anaesth. 47, 559 (1975)

74 HALL, L.G., J.B.WEST: An Improved Respiratory Mass Spectrometer. Adv. Med. Instrumentation. Hilton, Washington (1976)

75 HASS, W.K., J.RANSOHOFF, G.H.WOOD, A.WALD: Continuous in vivo monitoring by mass spectrometry of human blood gases and cerebral blood flow. Trans. Am. Neurol. Assoc. 95, 255 (1970)

76 HEMPELMANN, G., K.STOSSEK: Möglichkeiten und Grenzen der fortlaufenden Sauerstoffpartialdruckmessung im Blut (PaO_2) sowie transkutan (tcP_{O_2}). In: ZINDLER, M., R.PURSCHKE: Neue kontinuierliche Methoden zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion. Thieme, Stuttgart (1976)

77 HILL, D.W., C.TILSLEY: A comparative study of the performance of five commercial blood-gas and pH electrode analysers. Br. J. Anaesth. 45, 647 (1973)

78 HOARE, J.P.: The Electrochemestry of Oxygen. Interscience, New York (1968)

79 HUCH, R., A.HUCH, D.W.LUEBBERS: Transcutaneous measurement of blood P_{O_2} (tcP_{O_2}). Method and application in perinatal medicine. J. Perinat. Med. 1, 183 (1973)

80 HUCH, A., R.HUCH: Klinische und physiologische Aspekte der transcutanen Sauerstoffdruckmessung in der Perinatalmedizin. Z. Geburtsh. Perinat. 179, 235 (1975)

81 HUCHON, G., M.C.BLAYO, J.M.VALLOIS, A.CHIRICO, P.MORIZET, C.GANDE BOUT: Continuous intravascular monitoring of P_{O_2} and P_{CO_2}. Intensive Care Medicine 2, 23 (1976)

82 HULANDS, G.H., J.F.NUNN, G.M.PATERSON: Calibration of polarographic electrodes. Br. J. Anaesth. 42, 9 (1970)

83 JACOBSEN, E.: Transcutaneous measurement on adults. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 37, Suppl 146, 35 (1977)

84 JAKULIS, R., J.V.SNYDER, D.POWNER, D.FUSCO, A. GRENVIK: Mass spectrometry monitoring of respiratory variables in an intensive care unit. Respirat. Care 23, 671 (1978)

85 VAN KEMPEN, L.H.J., F.KREUZER: The CO_2 conductivity electrode, a fast-responding CO_2 microelectrode. Respir. Physiol. 24, 89 (1975)

86 KELLER, H.P., W.FEHN, J.VIERECK: Die transcutane P_{O_2}-Messung in der postoperativen Überwachung nach thoraxchirurgischen Eingriffen. Chirurg 49, 100 (1978)

87 KEY, A.: Non-linearity of in vitro blood P_{O_2} measurements. Biomed. Eng. 9, 154 (1974)

88 KIM, J.M., K.ARAKAWA, J.BLISS: Arterial Cannulation: Factors in the development of occlusion. Anest. and Analg. 54, 836 (1975)

89 KOLTHOFF, J.M., J.J.LINGANE: Polarography, Interscience, New York (1952)

90 LADEGAARD-PEDERSEN, H.J.: Accuracy and reproducibility of arterial blood-gas and pH measurements. Acta Anaesth. Scand. 67, 63 (1978)

91 LENFANT, C.: Arterial-alveolar difference in P_{CO_2} during air and oxygen breathing. J. Appl. Physiol. 21, 1356 (1966)

92 LENSING, J., L.SASSE: Gleichzeitiges Messen des Sauerstoffpartialdrucks und bioelektrischer Potentiale in lebendem Gewebe. Elektronik 4, 91 (1978)

93 LOTZ, P., H.DAHNERS, J.P.PICHOTKA: Massenspektrometrische Bestimmungen des O_2- und CO_2-Gehaltes von Blut. Pflügers Arch. 315, 86 (1970)

94 LOTZ, P.: Massenspektrometrische Bestimmungen von Gaspartialdrucken und Gaskonzentrationen in Flüssigkeiten. In: MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

95 LOELLGEN, H., G.v.NIEDING, H.KREKELER, U.SMIDT: Measurement of partial pressure of gases in liquids by mass spectrometry. Med. Progr. Technol. 3, 111 (1975)

96 LUEBBERS, D.W.: The meaning of the tissue oxygen distribution curve and its measurement by means of Pt-electrodes. In: KREUZER, F.: Oxygen pressure recording in gases, fluids and tissues. Progr. Resp. Res. 3, 112 (1969)

97 LUNN, J.N., W.N.MAPLESON: The Severinghaus P_{CO_2} electrode: a theoretical and experimental assessment. Br. J. Anaesth. 35, 666 (1963)

98 MAPLESON, W.N., J.N.HORTON, W.S.NG, D.D.IMRIE: The response pattern of polarographic oxygen electrodes and its influence on linearity and hysteresis. Med. Biol. Eng. 8, 725 (1970)

99 MASSARO, T.A., J.BEHRENS-TEPPER, S.J.UPDIKE: Non-polarographic blood gas analysis I. In vitro evaluation of gas chromatograph system. Biomath. Med. Dev., Art. Org. 4, 385 (1976)

100 MASTENBROOK, S.M., T.A.MASSARO, J.A.DEMPSEY: Multiple gas measurements at trace levels with a quadrupole mass spectrometer: gas phase calibration. J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol. 44 (4), 634 (1978)

101 McHUGH, R.D., R.M.EPSTEIN, D.E.LONGNECKER: Halothane Mimics Oxygen in Oxygen Microelectrodes. Anesthesiology 50, 47 (1979)

102 MINDT, W.: Sauerstoffsensor für in vivo Messung. Deutsche Gesellschaft für Biomed. Technik Erlangen (1973)

103 MOFFITT, E.A., R.G.McLAREN, D.D.IMRIE, CH.T.B. ALLEN, C.E.KINLEY, J.C.W.PARROTT: Inline blood gas analysis by gas chromatography in patients during and after coronary artery surgery. Canad. Anaesth. Soc. J. 26, 157 (1979)

104 MUYSERS, K., L.DELGMANN, U.SMIDT: Wasserdampfunabhängige Probeneinlasssysteme für Respirationsmassenspektrometer. Pflüg. Arch. 299, 185 (1968)

105 MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

106 MUYSERS, K., U.SMIDT: Clinical use of mass spectrometry. In: WALLER, G.R.: Biomedical application of mass spectrometry. J. Wieley, New York (1972)

107 NELSON, D., L.OSTRANDER, E.ERNST, W.BAETZ: Flow limited properties of Teflon and Silicone diffusion membranes. Adv. Exp. Med. Biol. 37/1, 121 (1976)

108 NEUMARK, J., A.BARDEEN, E.SULZER, J.D.KAMPINE: Miniature intravascular P_{CO_2} sensors in neurosurgery. J. Neurosurg. 43, 172 (1975)

109 NIEDING, G. von: Zur Messung von Gasmengen in Flüssigkeiten mit einem Trägergas. In: MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

110 NUNN, J.F., N.A.BERGMANN, A.BUNATYAN, A.J. COLEMAN: Temperature coefficients for P_{CO_2} and P_{O_2} of blood in vitro. J. Appl. Physiol. 20, 23 (1965)

111 NUNN, J.F.: Applied respiratory physiology. Appleton, New York (1975)

112 OEHMIG, H., R.OEHMIG: Beatmung und Spontanatmung unter CO_2-Kontrolle. Anaesthesist 26, 456 (1977)

113 OWENS, G., L.BELMUSTO, S.WOLDRING: Experimental intracerebral P_{O_2} and P_{CO_2} monitoring by mass spectrography. J. Neurosurg. 30, 110 (1969)

114 PAUL, W., H.STEINWEDEL: Die Massenfilterung im Bahnstabilitätsmassenspektrometer. Z. Naturforsch. 8 A, 448 (1953)

115 PETERS, R.M., M.HILBERMANN: Respiratory insufficiency: diagnosis and control of therapy. Surgery 71, 119 (1971)

116 POTTER, W.A.: Mass spectrometry for innovative techniques of respiratory care, ventilator weaning and differential ventilation in an intensive care unit. Crit. Care Med. 4, 235 (1976)

117 RAMM, BERND, B: =Biomathematik und medizinische Statistik= Enke, Stuttgart (1976)

118 RIKER, J.B., B.HABERMAN: Expired gas monitoring by mass spectrometry in a respiratory intensive care unit. Crit. Care Med. 4, 223 (1976)

119 ROBERTSON, J.S., W.E.SIRI, H.B.JONES: Lung ventilation patterns determined by analysis of nitrogen elimination rates; use of the mass spectrometer as a continuous analyzer. J. Clin. Invest. 29, 557 (1950)

120 ROLFE, P.: Arterial oxygen measurement in the newborn with intravascular transducers. In: HILL, D.W., B.W.WATSON: IEE Medical Electronics Monographs 18 - 22, Peregrims, Stevenage (1976)

121 ROWE, G.G., C.A.CASTIKO, C.W.CRUMPTON: Effects of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics. Am. Heart J. 63, 67 (1962)

122 ROZGONYI, G.A.: Increase of residual background gases during ultrahigh-vacuum mass spectrometric analysis. Vacuum 18, 1 (1968)

123 RYAN, J.F., J.RAINES, B.C.DALTON: Arterial dynamics of radial artery cannulation. Anesth. Analg. 52, 1017 (1973)

124 SAFAR, P., E.NEMOTO, J.W.SEVERINGHAUS: Pathogenesis of central nervous systems disorder during artificial hyperventilation in compensated hypercarbia in dogs. Crit. Care Med. 1, 6 (1973)

125 SAYERS, B.: Computer-acided analysis of medical data. Proc. Roy. Soc. Med. 59, 773 (1966)

126 SEED, R.F., M.P.BROADBENT, A.K.YATES: In vivo P_{O_2} monitoring after open heart surgery. 2 nd World Congress Intensive Care, Paris, 198 (1977)

127 SEVERINGHAUS, J.W., M.STUPFEL, A.F.BRADLEY: Variations of serum carbionic acid pK` with pH and temperature. J. Appl. Physiol. 9, 197 (1956)

128 SEVERINGHAUS, J.W., A.F.BRADLEY: Electrodes for blood P_{O_2} and P_{CO_2} determination. J. Appl. Physiol. 13, 515 (1958)

129 SEVERINGHAUS, J.W.: Die Bedeutung biochemischer Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit während der Hyperventilation. 2. Europ. Kongress Anaesth. Kopenhagen, 1966

130 SEVERINGHAUS, J.W., R.B.WEISKOPF, M.NISHIMURA: Oxygen electrode errors due to polarographic reduction of halothane. J. Appl. Physiol. 31, 640 (1971)

131 SEYLAZ, J., E.PINARD, I.L.CORREZE, P.F.AUBINEAU, H.MAMO: Quantitative continuous measurement of blood gas tensions by mass spectrometry. J. Appl. Physiol. 37, 937 (1974)

132 SHAPIRO, H.M.: Intracranial hypertension: therapeutic and anesthetic considerations. Anesthesiology 43, 455 (1975)

133 SMIDT, U., G.v.NIEDING, H.LOELLGEN: Methodische Probleme der Atemgasmessung. Biomed. Techn. 21, 102 (1976)

134 SCHLOEGL, R.: Stofftransport durch Membranen. Steinkopff Verlag, Stuttgart (1964)

135 SCHITTKO, F.J.: Methoden der Vakuumtechnik. In: MUYSERS, K., U.SMIDT: Kolloquium über Respirations-Massenspektrometrie. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1971)

136 SCHULZ, V., W.ERDMANN, M.-V.ULMER, S.KUNKE, P.BAUM, R.FREY: Zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Kohlensäuredrucks mit Kathetermethoden und Möglichkeiten ihres klinischen Einsatzes. Anaesthesist 22, 416 (1973)

137 SCHULZ, V., S. KUNKE: A system of $PaCO_2$ and PaO_2 continuously controlled ventilation. Proc. 1 st BTOCAPT, Paris, 2, 79 (1975)

138 SCHULZ, V.: Die Schocklunge - Untersuchungen zum pulmonalen Gaswechsel und abgeleitete therapeutische Folgerungen. Habilitationsschrift, Mainz (1976)

139 SCHULZ, V.: Die Wertigkeit respiratorischer Parameter in der internistischen Intensivmedizin. Intensivmed. 15, 185 (1976)

140 SCHULZ, V., S.KUNKE: Kontinuierliche Blutgasüberwachung. In: JUST, H., H.-P.SCHUSTER: Intensivmedizin in der Inneren Medizin. S 194, Thieme, Stuttgart (1977)

141 SCHUSTER, H.-P.: Intensivtherapie bei arterieller Hypoxie. In: JUST, H., H.-P.SCHUSTER: Intensivmedizin in der Inneren Medizin, Thieme, Stuttgart 1977

142 STRAUSS, F.M., M.ESCOBEDO, D.GOLDEING: Continuous monitoring of arterial oxygen tension in the newborn infant. J. Pediat. 85, 254 (1974)

143 STOW, R.W., B.F.RANDALL: Electrical measurement of the PCO_2 of blood. Am. J. Physiol. 179, 678 (1954)

144 STOUT, R.L., E.D.JEWELL, H.U.WESSEL, M.H.PAUL: Mass spectrometer for multiple respiratory gas analysis. Biomed. Techn. 20, 165 (1975)

145 STOSSEK, K.: Einfluss halogenierter Kohlenwasserstoffe auf die polarographische Sauerstoffpartialdruckmessung. Anaesthesist 26, 453 (1977)

146 STOSSEK, K.: Die fortlaufende transcutane Sauerstoffmessung in der Anaesthesie - methodische und klinische Untersuchungen. Habilitationsschrift, Mainz (1976)

147 STEPHENS, W.E.: Mass Spectrometry. Physiol. Rev. 69, 691 (1946)

148 TRAEUBLE, H.: The Movement of Molecules across Lipid Membranes: A Molecular Theory. J. Membrane Biol. 4, 193 (1971)

149 THEWS, G.: Ein Verfahren zur Berechnung des O_2-Diffusionskoeffizienten aus Messungen der Sauerstoffdiffusion in Haemoglobin- und Myoglobinlösungen. Pflüg. Arch. 265, 138 (1957)

150 VUREK, G.G.: Continuous measurement (24 hours) of blood gases using microcalorimetry for carbon dioxide and microcoulometrie for oxygen. In: International conference on biomedical transducers. Tome 2, 77, Paris (1975)

151 WAGNER, P.D., P.F.NAUMANN, R.B. LARAVUSO: Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography. J. Appl. Physiol. 36, 600 (1974)

152 WALD, A., W.K.HASS, F.P.SIEW, D.H.WOOD: Continuous measurement of blood gases in vivo by mass spectrography. Med. Biol. Eng. 8, 111 (1970)

153 WOLDRING, S., G.OWENS, D.C.WOOLFORD: Blood gases: continuous in vivo recording of partial pressures by mass spectrography. Science 153, 885 (1966)

154 WILSON, G.J., MacGREGOR, B.C.: The measurement of myocardial tissue gas tensions by mass spectrometry. Crit. Care Med. 4, 248 (1976)

155 WEST, J.B.: Pulmonary pathophysiology. The essentials. Saunders, Philadelphia and London (1977)

156 WEST, J.B., P.D.WAGNER: Pulmonary gas exchange. In: WEST, J.B.: Bioengeneering aspects of the lung. p. 361 - 457, Dekker, New York (1977)

157 WEST, J.B., K.T.FOWLER, P.HUGH-JONES, T.V.O'DONNEL: Measurement of ventilation-perfusion ratio inequality in the lung by the analysis of a single expirate. Clin. Sci. 16, 529 (1957)

158 ZICK, G.L.: Determination of oxygen tension by measurement of net charge transport. Biomed. Engineering 23, 472 (1976)

159 ZINDLER, M., R. PURSCHKE: Neue kontinuierliche Methoden zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion. Thieme, Stuttgart (1976)

Herrn Prof. Dr. R. Enzenbach danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und Förderung meiner Arbeit.

H LEBENSLAUF

1946, 19.05.	Geboren in Stuttgart Eltern : Paul Zeiner, Oberregierungsrat Gertrud Zeiner, geb. Dengler
1953 - 1957	Grundschule in Stgt.-Bad Cannstatt
1957 - 1966	Besuch des dortigen Joh.-Kepler-Gymnasiums, Abschluss mit dem Reifezeugnis
1966	Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Stuttgart-Hohenheim
1967	Naturwissenschaftliche Vorprüfung, Wechsel an die Universität Heidelberg, Studium der Medizin und Philosophie
1969	Ärztliche Vorprüfung
1972	Ärztliche Prüfung
1972 - 1973	Medizinalassistent auf internistischen und chirurgischen Abteilungen in Bad Nauheim und Bietigheim
1974	Chirurg. Assistenzarzt in Bietigheim
1974 - 1975	Grundwehrdienst als Schiffsarzt bei der Bundesmarine
1975	Beginn der Facharztausbildung am Institut für Anaesthesiologie der Universität München
1977	Beginn der Dissertationsarbeit in der Abteilung für Anaesthesiologie und Wiederbelebung speziell für Neurochirurgie, Klinikum Grosshadern

1978	Vortrag: "Möglichkeiten der postnarkotischen Verlaufskontrolle mit dem Massenspektrometer. 8. Tagung Bayerischer Anaesthesisten in München
1979	Eheschliessung mit der Krankengymnastin Antje Klamroth.